

10/510483
Rec'd PCT/PTO 07 OCT 2004
PCT/JP03/04437 #2

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

08.04.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出願年月日

Date of Application:

2002年 4月 8日

出願番号

Application Number:

特願2002-105021

[ST.10/C]:

[JP2002-105021]

出願人

Applicant(s):

宇部興産株式会社

REC'D 05 JUN 2003

WIPO PCT

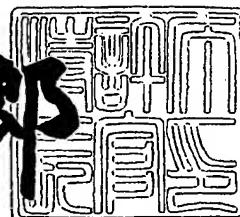
PRIORITY
DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

2003年 5月 13日

太田信一郎



出証番号 出証特2003-3035836

Best Available Copy

【書類名】 特許願

【整理番号】 TSP020402

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07C227/18

【発明者】

【住所又は居所】 山口県宇部市大字小串1978番地の5

宇部興産株式会社 宇部研究所内

【氏名】 宮田 博之

【発明者】

【住所又は居所】 山口県宇部市大字小串1978番地の5

宇部興産株式会社 宇部研究所内

【氏名】 山本 康仁

【発明者】

【住所又は居所】 山口県宇部市大字小串1978番地の5

宇部興産株式会社 宇部研究所内

【氏名】 古根川 唯泰

【発明者】

【住所又は居所】 山口県宇部市大字小串1978番地の5

宇部興産株式会社 宇部研究所内

【氏名】 坂田 一馬

【特許出願人】

【識別番号】 000000206

【氏名又は名称】 宇部興産株式会社

【代表者】 常見 和正

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 012254

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【ブルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

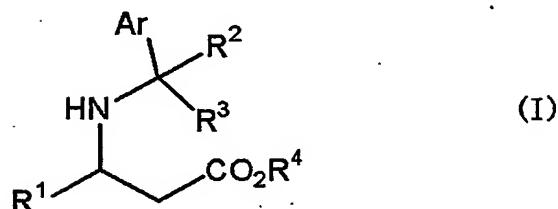
【発明の名称】 光学活性 β -アミノ酸及び光学活性 β -アミノ酸エステル
の製造方法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

加水分解酵素の存在下、一般式 (I)

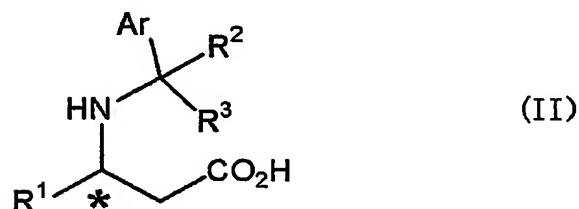
【化1】



(式中、Arは、アリール基を示す。R¹は、アルキル基、アルケニル基、アラルキル基又はアリール基を示し、R²及びR³は、それぞれ独立して、水素原子、アルキル基又はアリール基を示し、R⁴は、アルキル基を示す。)

で示されるN-置換- β -アミノ酸アルキルエステル(ラセミ体混合物)の片方のエナンチオマーのみを選択的に加水分解反応させて、一般式 (II)

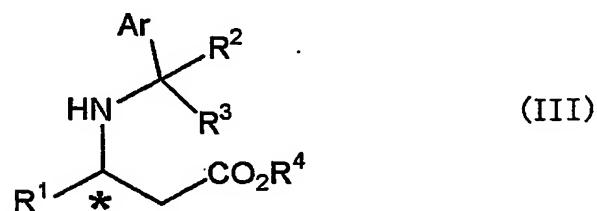
【化2】



(式中、Ar、R¹、R²及びR³は、前記と同義である。)

で示される光学活性((R)又は(S))-N-置換- β -アミノ酸を生成させるとともに、一般式 (III)

【化3】



(式中、Ar、R¹、R²、R³及びR⁴は、前記と同義である。)

で示される未反応の光学活性((S)又は(R))-N-置換-β-アミノ酸アルキルエステル(なお、一般式(II)の化合物とは逆の立体絶対配置を有する。)を得ることを特徴とする、光学活性β-アミノ酸及び光学活性β-アミノ酸エステルの製造方法。

【請求項2】

加水分解酵素が、プロテアーゼ、エステラーゼ又はリバーゼである請求項1記載の製造方法。

【請求項3】

加水分解酵素が、Candida antarcticaを起源とするリバーゼである請求項1又は2記載の製造方法。

【請求項4】

加水分解反応を、水溶媒中、緩衝液溶媒中、有機溶媒と水との2相系溶媒中、又は有機溶媒と緩衝液との2相系溶媒中で行う請求項1記載の製造方法。

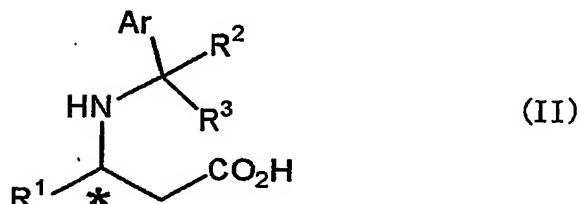
【請求項5】

有機溶媒が、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類又はエーテル類、或いはそれらの混合溶媒である請求項4記載の製造方法。

【請求項6】

加水分解反応によって生成した一般式(II)

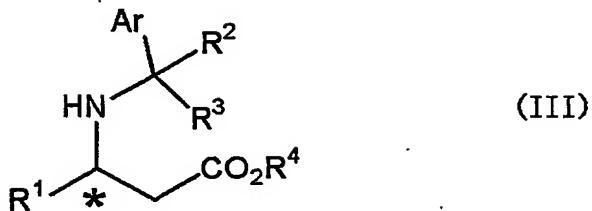
【化4】



(式中、Ar、R¹、R²及びR³は、前記と同義である。)

で示される光学活性((R)又は(S))-N-置換-β-アミノ酸と一般式(III)

【化5】



(式中、Ar、R¹、R²、R³及びR⁴は、前記と同義である。)

で示される未反応の光学活性((S)又は(R))-N-置換-β-アミノ酸アルキルエステル(なお、一般式(II)の化合物とは逆の立体絶対配置を有する。)との混合物からそれぞれを単離する請求項1記載の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、N-置換-β-アミノ酸アルキルエステル(ラセミ体混合物)から、同時に光学活性((R)又は(S))-N-置換-β-アミノ酸と光学活性((S)又は(R))-N-置換-β-アミノ酸アルキルエステルとを得る方法に関する。これら光学活性N-置換-β-アミノ酸及びそのエステルは、公知の還元方法によって、生理活性ペプチドやラクタム系抗生物質の合成中間体として有用な光学活性β-アミノ酸及びそのエステルに容易に誘導出来る(例えば、Current Medicinal Chemistry, 6, 955 (1999))。

【0002】

【従来の技術】

従来、加水分解酵素を用いて、β-アミノ酸エステル類(ラセミ体混合物)から、同時に光学活性((R)又は(S))-β-アミノ酸類と光学活性((S)又は(R))-β-アミノ酸エステル類とを得る方法としては、Candida antarcticaを起源とするリバーゼ、水及びトリエチルアミンの存在下、3-ベンジルオキシカルボニルアミノブタン酸エチルエステル(ラセミ体混合物)を1,4-ジオキサン中で片方のエナンチオマーのみを選択的に加水分解させて、光学活性3-(S)-アミノブタン酸エチルエステル及び光学活性3-(R)-アミノブタン酸を得る方法が開示されている(Tetrahedron Asym

metry, 8, 37 (1997)。

しかしながら、この方法では、反応時間が極めて長い上に、目的物の光学純度を高めるために、第三成分として基質と等量のトリエチルアミンを添加しなければならない等の問題があり、工業的な製造方法としては不利であった。

また、本発明の窒素上の置換基がアラルキル基類である β -アミノ酸アルキルエステル類の加水分解反応については、何ら記載されていなかった。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の課題は、即ち、上記問題点を解決し、簡便な方法によって、N-置換- β -アミノ酸アルキルエステル(ラセミ体混合物)から、高収率及び高選択的に、同時に光学活性((R)又は(S))-N-置換- β -アミノ酸と光学活性((S)又は(R))-N-置換- β -アミノ酸アルキルエステルを得る、工業的に好適な光学活性 β -アミノ酸及び光学活性 β -アミノ酸エステルの製造方法を提供するものである。

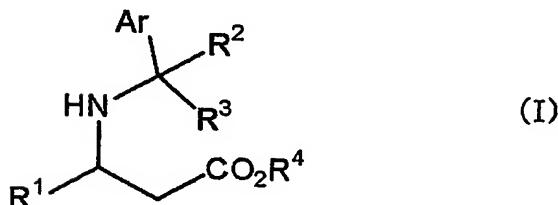
【0004】

【課題を解決するための手段】

本発明の課題は、加水分解酵素の存在下、一般式(I)

【0005】

【化6】



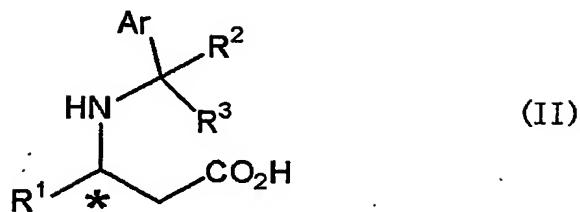
【0006】

(式中、Arは、アリール基を示す。R¹は、アルキル基、アルケニル基、アラルキル基又はアリール基を示し、R²及びR³は、それぞれ独立して、水素原子、アルキル基又はアリール基を示し、R⁴は、アルキル基を示す。)

で示されるN-置換- β -アミノ酸アルキルエステル(ラセミ体混合物)の片方のエナンチオマーのみを選択的に加水分解反応させて、一般式(II)

【0007】

【化7】



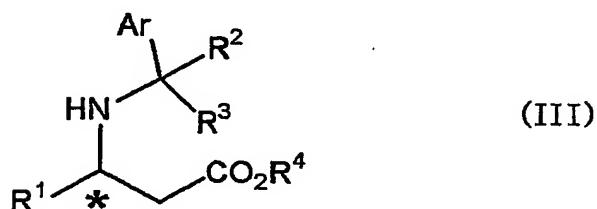
【0008】

(式中、Ar、R¹、R²及びR³は、前記と同義である。)

で示される光学活性((R)又は(S))-N-置換-β-アミノ酸を生成させるとともに、一般式(III)

【0009】

【化8】



【0010】

(式中、Ar、R¹、R²、R³及びR⁴は、前記と同義である。)

で示される未反応の光学活性((S)又は(R))-N-置換-β-アミノ酸アルキルエステル(なお、一般式(II)の化合物とは逆の立体絶対配置を有する。)を得ることを特徴とする、光学活性β-アミノ酸及び光学活性β-アミノ酸エsterの製造方法によって解決される。

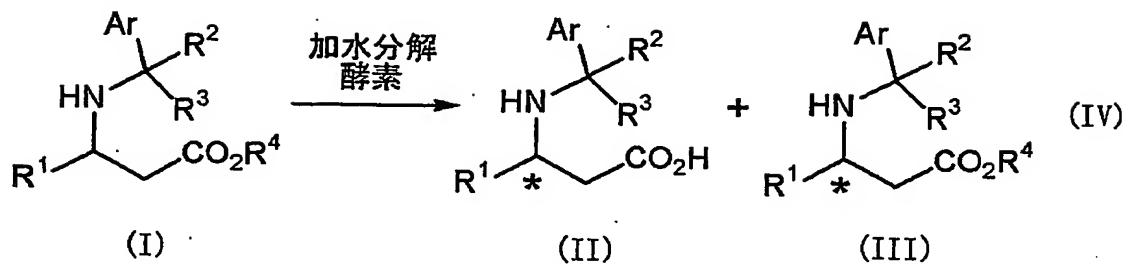
【0011】

【発明の実施の形態】

本発明の加水分解反応では、例えば、下記の一般式(IV)

【0012】

【化9】



【0013】

(式中、 Ar 、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、前記と同義である。なお、(II)と(III)は逆の立体絶対配置を有する。)

で示されるように、加水分解酵素の存在下、前記の一般式(I)で示されるN-置換- β -アミノ酸アルキルエステルのラセミ体混合物(以下、化合物(I)と称することもある。)の片方のエナンチオマーのみを選択的に加水分解させて、一般式(II)で示される光学活性((R)又は(S))-N-置換- β -アミノ酸(以下、化合物(II)と称することもある。)を生成させるとともに、一般式(II)で示される未反応の光学活性((S)又は(R))-N-置換- β -アミノ酸アルキルエステル(以下、化合物(III)と称することもある。)を得ることが出来る。なお、化合物(II)と化合物(III)は逆の立体絶対配置を有する。

【0014】

化合物(I)の Ar は、アリール基を示す。

【0015】

前記アリール基とは、(1)「置換基を有していないアリール基」又は(2)「置換基を有するアリール基」である。(1)の「置換基を有していないアリール基」としては、具体的には、フェニル基、ナフチル基、アントリル基等のアリール基(なお、これらの基は、各種異性体を含む。)が挙げられるが、好ましくはフェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基である。(2)の「置換基を有するアリール基」の置換基としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基等の炭素数1~4のアルキル基(なお、これらの基は、各種異性体を含む。);ヒドロキシル基;フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子;メトキシル基、エトキシル基、プロポキシル基、ブトキシル基等

の炭素数1～4のアルコキシリル基（なお、これらの基は、各種異性体を含む。）；ニトロ基等が挙げられる。このような置換基を有するアリール基としては、具体的には、2-トリル基、3-トリル基、4-トリル基、2, 3-キシリル基、2, 6-キシリル基、2, 4-キシリル基、3, 4-キシリル基、メシチル基、2-ヒドロキシフェニル基、4-ヒドロキシフェニル基、3, 4-ジヒドロキシフェニル基、2-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、3, 4-ジクロロフェニル基、4-ブロモフェニル基、4-ヨードフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、3, 4-ジメトキシフェニル基、3, 4-メチレンジオキシフェニル基、4-エトキシフェニル基、4-ブトキシフェニル基、4-イソプロポキシフェニル基、4-ニトロフェニル基、2-ニトロフェニル基等が挙げられるが、好ましくは2-トリル基、4-トリル基、2, 3-キシリル基、3, 4-キシリル基、4-ヒドロキシフェニル基、3, 4-ジヒドロキシフェニル基、2-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、3, 4-ジクロロフェニル基、2-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、3, 4-ジメトキシフェニル基、3, 4-メチレンジオキシフェニル基、4-エトキシフェニル基、4-ニトロフェニル基、2-ニトロフェニル基、更に好ましくは4-トリル基、4-ヒドロキシフェニル基、3, 4-ジヒドロキシフェニル基、4-フルオロフェニル基、4-クロロフェニル基、4-メトキシフェニル基、3, 4-ジメトキシフェニル基、3, 4-メチレンジオキシフェニル基、4-ニトロフェニル基である。

【0016】

化合物(I)のR¹は、アルキル基、アルケニル基、アラルキル基又はアリール基を示す。

【0017】

前記アルキル基とは、(3)「置換基を有していないアルキル基」又は(4)「置換基を有するアリール基」である。(3)の「置換基を有していないアルキル基」としては、具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペ

ンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基等の炭素数1～10のアルキル基（なお、これらの基は、各種異性体を含む。）が挙げられるが、好ましくはメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、n-オクチル基、更に好ましくはメチル基、エチル基である。（4）「置換基を有するアルキル基」の置換基としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子；ヒドロキシル基；メトキシル基、エトキシル基、プロポキシル基、ブトキシル基等の炭素数1～4のアルコキシル基（なお、これらの基は、各種異性体を含む。）；アミノ基；ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基等のジアルキルアミノ基（なお、これらの基は、各種異性体を含む。）；シアノ基；ニトロ基等が挙げられるが、好ましくはフッ素原子、塩素原子、ヒドロキシル基、アミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基である。このような置換基を有するアルキル基としては、具体的には、フルオロメチル基、クロロメチル基、ヒドロキシメチル基、メトキシメチル基、アミノメチル基、ジメチルアミノメチル基、2-クロロエチル基、2, 2-ジクロロエチル基、2-ヒドロキシエチル基、2-シアノエチル基が挙げられるが、好ましくはフルオロメチル基、クロロメチル基、ヒドロキシメチル基、アミノメチル基、ジメチルアミノメチル基、2-クロロエチル基、2-シアノエチル基である。

【0018】

前記R¹のアルケニル基とは、具体的には、ビニル基、プロペニル基、ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基、ヘプテニル基、オクテニル基、ノネニル基、デセニル基等の炭素数2～10のアルケニル基（なお、これらの基は、各種異性体を含む。）が挙げられるが、好ましくはビニル基、プロペニル基、ブテニル基、ペンテニル基、更に好ましくはビニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基である。

【0019】

前記R¹のアラルキル基とは、（5）「置換基を有していないアラルキル基」又は（6）「置換基を有するアラルキル基」である。（5）の「置換基を有していないアラルキル基」としては、具体的には、ベンジル基、フェネチル基、フェ

ニルプロピル基、フェニルブチル基等のアラルキル基（なお、これらの基は、各種異性体を含む。）が挙げられるが、好ましくはベンジル基、1-フェネチル基、2-フェネチル基、3-フェニルプロピル基、3-フェニルブチル基である。

(6) の「置換基を有するアラルキル基」の置換基としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基等の炭素数1～10のアルキル基（なお、これらの基は、各種異性体を含む。）；ヒドロキシル基；ニトロ基；フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子；メトキシル基、エトキシル基、プロポキシル基、ブトキシル基、ペンチルオキシル基、ヘキシルオキシル基、ヘプチルオキシル基、オクチルオキシル基、ノニルオキシル基、デシルオキシル基等の炭素数1～10のアルコキシル基（なお、これらの基は、各種異性体を含む。）；ベンジルオキシル基、フェネチルオキシル基、フェニルプロポキシ基等の炭素数7～10のアラルキルオキシル基（なお、これらの基は、各種異性体を含む。）；フェニルオキシル基、ネフチルオキシル基等のアリールオキシル基（なお、これらの基は、各種異性体を含む。）；メトキシメトキシル基、メトキシエトキシル基等のアルコキシアルコキシル基（なお、これらの基は、各種異性体を含む。）；メチルアミノ基、エチルアミノ基等のモノアルキルアミノ基（なお、これらの基は、各種異性体を含む。）；ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基等のジアルキルアミノ基（なお、これらの基は、各種異性体を含む。）；ホルミルアミノ基、アセチルアミノ基、ベンゾイルアミノ基等のアシルアミノ基（なお、これらの基は、各種異性体を含む。）、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、等が挙げられる。このような置換基を有するアラルキル基としては、具体的には、2-フルオロベンジル基、3-フルオロベンジル基、4-フルオロベンジル基、3, 4-ジフルオロベンジル基、2, 4-ジフルオロベンジル基、2-クロロベンジル基、3-クロロベンジル基、4-クロロベンジル基、2, 4-ジクロロベンジル基、3, 4-ジクロロベンジル基、2-ブロモベンジル基、3-ブロモベンジル基、4-ブロモベンジル基、2, 4-ジブロモベンジル基、3, 4-ジブロモベンジル基、2-ヨードベンジル基、3-ヨードベンジル基、4-ヨードベンジル基、2, 3-ジヨードベンジル基、3, 4-ジヨードベンジル基

、2-メチルベンジル基、3-メチルベンジル基、4-メチルベンジル基、2-エチルベンジル基、3-エチルベンジル基、4-エチルベンジル基、2-ヒドロキシベンジル基、3-ヒドロキシベンジル基、4-ヒドロキシベンジル基、2-メトキシベンジル基、3-メトキシベンジル基、4-メトキシベンジル基、2,4-ジメトキシベンジル基、3,4-ジメトキシベンジル基、2-エトキシベンジル基、4-エトキシベンジル基、2-トリフルオロメチルベンジル基、4-トリフルオロメチルベンジル基、4-ベンジルオキシベンジル基、2-ニトロベンジル基、3-ニトロベンジル基、4-ニトロベンジル基、2-シアノベンジル基、3-シアノベンジル基、4-シアノベンジル基、4-ジメチルアミノベンジル基、4-ホルミルアミノベンジル基、2-アセチルアミノベンジル基、3-アセチルアミノベンジル基、4-アセチルアミノベンジル基、4-ベンゾイルアミノベンジル基、2-(2-フルオロフェニル)エチル基、2-(3-フルオロフェニル)エチル基、2-(4-フルオロフェニル)エチル基、2-(3,4-ジフルオロフェニル)エチル基、2-(2,4-ジフルオロフェニル)エチル基、2-(2-クロロフェニル)エチル基、2-(3-クロロフェニル)エチル基、2-(4-クロロフェニル)エチル基、2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル基、2-(3,4-ジクロロフェニル)エチル基、2-(2-ブロモフェニル)エチル基、2-(3-ブロモフェニル)エチル基、2-(4-ブロモフェニル)エチル基、2-(2,4-ジブロモフェニル)エチル基、2-(3,4-ジブロモフェニル)エチル基、2-(2-ヨードフェニル)エチル基、2-(3-ヨードフェニル)エチル基、2-(4-ヨードフェニル)エチル基、2-(2,3-ジヨードフェニル)エチル基、2-(3,4-ジヨードフェニル)エチル基、2-(2-トリル)エチル基、2-(3-トリル)エチル基、2-(4-トリル)エチル基、2-(2-エチルフェニル)エチル基、2-(3-エチルフェニル)エチル基、2-(4-エチルフェニル)エチル基、2-(2-ヒドロキシフェニル)エチル基、2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル基、2-(2-メトキシフェニル)エチル基、2-(3-メトキシフェニル)エチル基、2-(4-メトキシフェニル)エチル基、2-(2-ジメトキシフェニル)エチル基、2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル基、2-(2-エトキシフェニル)エチ

ル基、2-(4-エトキシフェニル)エチル基、2-(2-トリフルオロメチルフェニル)エチル基、2-(4-トリフルオロメチルフェニル)エチル基、2-(4-ベンジルオキシフェニル)エチル基、2-(2-ニトロフェニル)エチル基、2-(3-ニトロフェニル)エチル基、2-(4-ニトロフェニル)エチル基、2-(2-シアノフェニル)エチル基、2-(3-シアノフェニル)エチル基、2-(4-シアノフェニル)エチル基、2-(4-ジメチルアミノフェニル)エチル基、2-(4-ホルミルアミノフェニル)エチル基、2-(2-アセチルアミノフェニル)エチル基、2-(3-アセチルアミノフェニル)エチル基、2-(4-アセチルアミノフェニル)エチル基、2-(4-ベンゾイルアミノフェニル)エチル基、3-(2-フルオロフェニル)プロピル基、3-(4-フルオロフェニル)プロピル基、3-(4-クロロフェニル)プロピル基、3-(4-ブロモフェニル)プロピル基、3-(4-ヨードフェニル)プロピル基、3-(2-クロロフェニル)プロピル基、3-(2-メトキシフェニル)プロピル基、3-(4-メトキシフェニル)プロピル基、3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピル基、3-(4-トリフルオロメチルフェニル)プロピル基、3-(2-トリフルオロメチルフェニル)プロピル基、3-(4-ニトロフェニル)プロピル基、3-(4-シアノフェニル)プロピル基、3-(4-アセチルアミノフェニル)プロピル基等が挙げられるが、好ましくは、
 2-フルオロベンジル基、3-フルオロベンジル基、4-フルオロベンジル基、
 2-クロロベンジル基、3-クロロベンジル基、4-クロロベンジル基、2-ブロモベンジル基、3-ブロモベンジル基、4-ブロモベンジル基、2-ヨードベンジル基、3-ヨードベンジル基、4-ヨードベンジル基、2-メチルベンジル基、3-メチルベンジル基、4-メチルベンジル基、2-ヒドロキシベンジル基、4-ヒドロキシベンジル基、2-メトキシベンジル基、3-メトキシベンジル基、4-メトキシベンジル基、3,4-ジメトキシベンジル基、2-トリフルオロメチルベンジル基、4-トリフルオロメチルベンジル基、4-ベンジルオキシベンジル基、2-ニトロベンジル基、3-ニトロベンジル基、4-ニトロベンジル基、2-シアノベンジル基、3-シアノベンジル基、4-シアノベンジル基、4-ホルミルアミノベンジル基、3-アセチルアミノベンジル基、4-アセチ

ルアミノベンジル基、4-ベンゾイルアミノベンジル基、2-(2-フルオロフェニル)エチル基、2-(3-フルオロフェニル)エチル基、2-(4-フルオロフェニル)エチル基、2-(2-クロロフェニル)エチル基、2-(3-クロロフェニル)エチル基、2-(4-クロロフェニル)エチル基、2-(2-ブロモフェニル)エチル基、2-(3-ブロモフェニル)エチル基、2-(4-ブロモフェニル)エチル基、2-(2-ヨードフェニル)エチル基、2-(3-ヨードフェニル)エチル基、2-(4-ヨードフェニル)エチル基、2-(2-トリル)エチル基、2-(3-トリル)エチル基、2-(4-トリル)エチル基、2-(2-エチルフェニル)エチル基、2-(2-ヒドロキシフェニル)エチル基、2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル基、2-(2-メトキシフェニル)エチル基、2-(3-メトキシフェニル)エチル基、2-(4-メトキシフェニル)エチル基、2-(2,4-ジメトキシフェニル)エチル基、2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル基、2-(2-トリフルオロメチルフェニル)エチル基、2-(4-トリフルオロメチルフェニル)エチル基、2-(2-ニトロフェニル)エチル基、2-(4-ニトロフェニル)エチル基、2-(2-シアノフェニル)エチル基、2-(3-シアノフェニル)エチル基、2-(4-シアノフェニル)エチル基、2-(2-アセチルアミノフェニル)エチル基、2-(3-アセチルアミノフェニル)エチル基、2-(4-アセチルアミノフェニル)エチル基、2-(4-ベンゾイルアミノフェニル)エチル基、3-(2-フルオロフェニル)プロピル基、3-(4-フルオロフェニル)プロピル基、3-(4-クロロフェニル)プロピル基、3-(4-ブロモフェニル)プロピル基、3-(4-ヨードフェニル)プロピル基、3-(2-クロロフェニル)プロピル基、3-(4-メトキシフェニル)プロピル基、3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピル基、3-(4-トリフルオロメチルフェニル)プロピル基、3-(2-トリフルオロメチルフェニル)プロピル基、3-(4-ニトロフェニル)プロピル基、3-(4-シアノフェニル)プロピル基、3-(4-アセチルアミノフェニル)プロピル基、
更に好ましくは、2-フルオロベンジル基、4-フルオロベンジル基、2-クロ

ロベンジル基、4-クロロベンジル基、2-プロモベンジル基、4-ブロモベンジル基、2-ヨードベンジル基、4-ヨードベンジル基、2-メチルベンジル基、4-メチルベンジル基、4-ヒドロキシベンジル基、2-メトキシベンジル基、4-メトキシベンジル基、3,4-ジメトキシベンジル基、2-トリフルオロメチルベンジル基、4-トリフルオロメチルベンジル基、4-ベンジルオキシベンジル基、2-ニトロベンジル基、4-ニトロベンジル基、2-シアノベンジル基、3-シアノベンジル基、4-シアノベンジル基、3-アセチルアミノベンジル基、4-アセチルアミノベンジル基、2-(2-フルオロフェニル)エチル基、2-(4-フルオロフェニル)エチル基、2-(2-クロロフェニル)エチル基、2-(4-クロロフェニル)エチル基、2-(2-ブロモフェニル)エチル基、2-(4-ブロモフェニル)エチル基、2-(2-ヨードフェニル)エチル基、2-(4-ヨードフェニル)エチル基、2-(2-トリル)エチル基、2-(4-トリル)エチル基、2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル基、2-(2-メトキシフェニル)エチル基、2-(4-メトキシフェニル)エチル基、2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル基、2-(2-トリフルオロメチルフェニル)エチル基、2-(4-ベンジルオキシフェニル)エチル基、2-(2-ニトロフェニル)エチル基、2-(4-ニトロフェニル)エチル基、2-(2-シアノフェニル)エチル基、2-(4-シアノフェニル)エチル基、2-(2-アセチルアミノフェニル)エチル基、2-(4-アセチルアミノフェニル)エチル基である。

【0020】

前記R¹のアリール基とは、前記Arのアリール基と同義である。

【0021】

化合物(I)のR²及びR³は、水素原子、アルキル基又はアリール基を示す。

【0022】

前記アルケニル基とは、前記R¹のアルケニル基と同義であり、又、前記アリール基とは、前記Arのアリール基と同義である。

【0023】

化合物(I)のR⁴は、アルキル基を示す。

【0024】

前記R⁴のアリール基とは、前記R¹のアルキル基と同義である。

【0025】

本発明の加水分解反応において使用する化合物(I)は、例えば、β-ケトエステル類と1-アリールアルキルアミン類とを脱水縮合反応させて、相当するエナミン類を生成させた後、それを水素還元することによって容易に合成出来る（例えば、Current Medicinal Chemistry, 6, 955 (1999)）。

【0026】

前記のAr、R¹、R²、R³及びR⁴を有する化合物(I)の具体例としては、例えば、

3-ベンジルアミノ酪酸メチルエステル、
 3-ベンジルアミノ酪酸エチルエステル、
 3-ベンジルアミノ酪酸n-プロピルエステル、
 3-ベンジルアミノ酪酸n-ブチルエステル、
 3-ベンジルアミノ酪酸n-オクチルエステル、
 3-ベンジルアミノ酪酸2-クロロエチルエステル、
 3-ベンジルアミノ酪酸2, 2, 2-トリクロロエチルエステル、
 3-ベンジルアミノ酪酸2, 2, 2-トリフルオロエチルエステル、
 3-ベンジルアミノ酪酸2-シアノエチルエステル、
 3-(4-クロロベンジルアミノ)酪酸メチルエステル、
 3-(4-フルオロベンジルアミノ)酪酸メチルエステル、
 3-(4-メトキシベンジルアミノ)酪酸メチルエステル、
 3-(4-ヒドロキシベンジル)アミノ酪酸メチルエステル、
 3-(4-メチルベンジル)アミノ酪酸メチルエステル、
 3-(3, 4-ジメトキシベンジル)アミノ酪酸メチルエステル、
 3-(3, 4-メチレンジオキシベンジル)アミノ酪酸メチルエステル、
 3-(4-ニトロベンジル)アミノ酪酸メチルエステル、

3-(1-ナフチルメチル)アミノ酪酸メチルエステル、
3-(1-フェニルエチル)アミノ酪酸メチルエステル、
3-(1-(2-クロロフェニル)エチル)アミノ酪酸メチルエステル、
3-(1-(1-ナフチル)エチル)アミノ酪酸メチルエステル、
3-ジフェニルメチルアミノ酪酸メチルエステル、
3-トリチルアミノ酪酸メチルエステル、
3-ベンジルアミノペンタン酸メチルエステル、
3-ベンジルアミノペンタン酸エチルエステル、
3-ベンジルアミノペンタン酸2,2,2-トリフルオロエチルエステル、
3-(4-クロロベンジルアミノ)ペンタン酸メチルエステル
3-(4-メトキシベンジルアミノ)ペンタン酸メチルエステル、
3-(4-ニトロベンジルアミノ)ペンタン酸エチルエステル、
3-ベンジルアミノヘキサン酸メチルエステル、
3-ベンジルアミノヘキサン酸エチルエステル、
3-ベンジルアミノヘキサン酸2,2,2-トリクロロエチルエステル、
3-ベンジルアミノヘキサン酸2,2,2-トリフルオロエチルエステル、
3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸メチルエステル、
3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸エチルエステル、
3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸n-プロピルエステル、
3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸n-ブチルエステル、
3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸n-ペンチルエステル、
3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸n-オクチルエステル、
3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸2-クロロエチルエステル、
3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸2,2,2-トリクロロエチルエス
テル、
3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸2,2,2-トリフルオロエチルエ
ステル、
3-(2-メチルベンジル)-4-メチルペンタン酸メチルエステル、
3-(3-メチルベンジル)-4-メチルペンタン酸メチルエステル、

3-(4-メチルベンジル)-4-メチルペンタン酸メチルエステル、
 3-(2-メトキシベンジル)-4-メチルペンタン酸メチルエステル、
 3-(3-メトキシベンジル)アミノ-4-メチルペンタン酸メチルエステル、
 3-(4-メトキシベンジル)アミノ-4-メチルペンタン酸メチルエステル、
 3-(2-クロロベンジル)アミノ-4-メチルペンタン酸ブチルエステル、
 3-(3-クロロベンジル)アミノ-4-メチルペンタン酸エチルエステル、
 3-(4-クロロベンジル)アミノ-4-メチルペンタン酸メチルエステル、
 3-(2-ブロモベンジル)アミノ-4-メチルペンタン酸メチルエステル、
 3-(3-ブロモベンジル)アミノ-4-メチルペンタン酸チルエステル、
 3-(4-ブロモベンジル)アミノ-4-メチルペンタン酸エチルエステル、
 3-(2-フルオロベンジル)アミノ-4-メチルペシタン酸メチルエステル、
 3-(2-ニトロベンジル)アミノ-4-メチルペンタン酸メチルエステル、
 3-(4-ニトロベンジル)アミノ-4-メチルペンタン酸メチルエステル、
 3-(2-メトキシベンジル)アミノ-4-メチルペンタン酸メチルエステル、
 3-(3-メトキシベンジル)アミノ-4-メチルペンタン酸メチルエステル、
 3-(4-メトキシベンジル)アミノ-4-メチルペンタン酸メチルエステル、
 3-(3,4-ジメトキシベンジル)アミノ-4-メチルペンタン酸メチルエス
テル、
 3-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-4-メチルペンタン酸メチ
ルエステル、
 3-ベンジルアミノ-4-クロロ酪酸メチルエステル、
 3-ベンジルアミノ-4-クロロ酪酸エチルエステル、
 3-ベンジルアミノ-4-ヒドロキシ酪酸メチルエステル、
 3-ベンジルアミノ-4-ヒドロキシ酪酸エチルエステル、
 3-ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸メチルエステル、
 3-ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸エチルエステル、
 3-ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸n-プロピルエステル、
 3-ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸n-ブチルエステル、
 3-ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸n-オクチルエステル、

3-ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸2-クロロエチルエステル、
 3-ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸2, 2, 2-トリクロロエチル
 エステル、
 3-ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸2, 2, 2-トリフルオロエチ
 ルエステル、
 3-ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸2-シアノエチルエステル、
 3-(4-メトキシベンジルアミノ)-3-フェニルプロピオン酸メチルエス
 テル、
 3-(4-ヒドロキシベンジル)アミノ-3-フェニルプロピオン酸メチルエス
 テル、
 3-(4-メチルベンジル)アミノ-3-フェニルプロピオン酸メチルエステル
 、
 3-(3, 4-ジメトキシベンジル)アミノ-3-フェニルプロピオン酸メチル
 エステル、
 3-(3, 4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-3-フェニルプロピオン酸
 メチルエステル、
 3-(4-ニトロベンジル)アミノ-3-フェニルプロピオン酸メチルエステル
 、
 3-(1-フェニルエチル)アミノ-3-フェニルプロピオン酸メチルエステル
 、
 3-(1-(1-ナフチル)エチル)アミノ-3-フェニルプロピオン酸メチル
 エステル、
 3-ジフェニルメチルアミノ-3-フェニルプロピオン酸メチルエステル、
 3-トリチルアミノ-3-フェニルプロピオン酸メチルエステル、
 3-ベンジルアミノ-3-(2-フルオロフェニル)プロピオン酸メチルエス
 テル、
 3-ベンジルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオン酸メチルエス
 テル、
 3-ベンジルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオン酸エチルエステ

ル、

3-ジフェニルメチルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオン酸メチルエステル、

3-ベンジルアミノ-3-(2-クロロフェニル)フェニルプロピオン酸メチルエステル、

3-ベンジルアミノ-3-(4-クロロフェニル)フェニルプロピオン酸メチルエステル、

3-ベンジルアミノ-3-(4-ブロモフェニル)プロピオン酸メチルエステル、

3-ベンジルアミノ-3-(4-ヨードフェニル)プロピオン酸エチルエステル、

3-ベンジルアミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸メチルエステル、

3-ベンジルアミノ-3-(2-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸エチルエステル、

3-ベンジルアミノ-3-(2-メトキシフェニル)プロピオン酸メチルエステル、

3-ベンジルアミノ-3-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸メチルエステル、

3-ベンジルアミノ-3-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸エチルエステル、

3-ジフェニルメチルアミノ-3-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸メチルエステル、

3-ベンジルアミノ-3-(3, 4-ジメトキシフェニル)プロピオン酸メチルエステル、

3-ベンジルアミノ-3-(3, 4-ジメトキシフェニル)プロピオン酸エチルエステル、

3-ジフェニルメチルアミノ-3-(3, 4-ジメトキシフェニル)プロピオン酸メチルエステル、

3-ベンジルアミノ-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)プロピオン酸
メチルエステル、
3-ベンジルアミノ-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)プロピオン酸
エチルエステル、
3-ジフェニルメチルアミノ-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)プロ
ピオン酸エチルエステル、
3-ベンジルアミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸メチルエステル、
3-ベンジルアミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸エチルエステル、
3-ジフェニルメチルアミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸メチルエステル

3-ベンジルアミノ-3-(2-トリル)プロピオン酸メチルエステル、
3-ベンジルアミノ-4-フェニル酪酸メチルエステル、
3-ベンジルアミノ-4-フェニル酪酸エチルエステル、
3-ベンジルアミノ-4-(4-フルオロフェニル)酪酸メチルエステル、
3-ベンジルアミノ-4-(2-フルオロフェニル)酪酸メチルエステル、
3-ベンジルアミノ-4-(4-クロロフェニル)酪酸メチルエステル、
3-ベンジルアミノ-4-(4-ヨードフェニル)酪酸メチルエステル、
3-ベンジルアミノ-4-(4-メトキシフェニル)酪酸メチルエステル、
3-ベンジルアミノ-4-(2-メトキシフェニル)酪酸メチルエステル、
3-ベンジルアミノ-4-(3,4-ジメトキシフェニル)酪酸メチルエステル

3-ベンジルアミノ-4-(4-ヒドロキシフェニル)酪酸メチルエステル、
3-ベンジルアミノ-5-フェニルペンタン酸メチルエステル、
3-ベンジルアミノ-5-(4-フルオロフェニル)ペンタン酸メチルエステル

3-ベンジルアミノ-5-(4-クロロフェニル)ペンタン酸メチルエステル、
3-ベンジルアミノ-5-(2-フルオロフェニル)ペンタン酸メチルエステル

3-ベンジルアミノ-5-(4-メトキシフェニル)ペンタン酸メチルエステル

3-ベンジルアミノ-5-(2-メトキシフェニル)ペンタン酸メチルエステル

3-ベンジルアミノ-5-(3,4-ジメトキシフェニル)ペンタン酸メチルエステル、

3-(1-フェニルエチル)アミノ-5-フェニルペンタン酸メチルエステル、

3-ベンズヒドリルアミノ-5-フェニルペンタン酸メチルエステル、

3-(1-フェニルエチル)アミノ-4-クロロ酼酸メチルエステル、

3-ベンズヒドリルアミノ-4-ヒドロキシ酼酸エチルエステル、

3-(1-フェニルエチル)アミノ-4-ヒドロキシ酼酸エチルエステル、

3-ベンズヒドリルアミノ-4-ヒドロキシ酼酸エチルエステル、

3-(1-フェニルエチル)アミノ酼酸メチルエステル、

3-ベンズヒドリルアミノペンタン酸メチルエステル、

3-(1-フェニルエチル)アミノ-4-メチルペンタン酸メチルエステル、

3-ベンズヒドリルアミノ-4-メチルペンタン酸エチルエステル、

3-(1-ナフチルメチル)アミノ酼酸メチルエステル、

3-(2-ナフチルメチル)アミノ酼酸メチルエステル、

3-(2-ナフチルメチル)アミノペンタン酸メチルエステル、

3-(2-ナフチルメチル)アミノ-4-メチルペンタン酸メチルエステル、

3-(1-(1-ナフチル)エチルアミノ-4-メチルペンタン酸メチルエステル等が挙げられるが、好ましくは、

3-ベンジルアミノ酼酸メチルエステル、

3-ベンジルアミノ酼酸エチルエステル、

3-ベンジルアミノ酼酸n-オクチルエステル、

3-ベンジルアミノ酼酸2-クロロエチルエステル、

3-ベンジルアミノ酼酸2,2,2-トリクロロエチルエステル、

3-ベンジルアミノ酼酸2,2,2-トリフルオロエチルエステル、

3-(4-クロロベンジルアミノ)酼酸メチルエステル、

3-(4-フルオロベンジルアミノ)酼酸メチルエステル、

3- (4-メトキシベンジルアミノ) 酢酸メチルエステル、
3- (4-ヒドロキシベンジル) アミノ酢酸メチルエステル、
3- (4-メチルベンジル) アミノ酪酸メチルエステル、
3- (3, 4-ジメトキシベンジル) アミノ酪酸メチルエステル、
3- (3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミノ酪酸メチルエステル、
3- (4-ニトロベンジル) アミノ酪酸メチルエステル、
3- (1-ナフチルメチル) アミノ酪酸メチルエステル、
3- (1-フェニルエチル) アミノ酪酸メチルエステル、
3- (1- (1-ナフチル) エチル) アミノ酪酸メチルエステル、
3-ジフェニルメチルアミノ酪酸メチルエステル、
3-ベンジルアミノペンタン酸メチルエステル、
3-ベンジルアミノペンタン酸エチルエステル、
3- (4-クロロベンジルアミノ) ペンタン酸メチルエステル
3- (4-メトキシベンジルアミノ) ペンタン酸メチルエステル、
3- (4-ニトロベンジルアミノ) ペンタン酸エチルエステル、
3-ベンジルアミノヘキサン酸メチルエステル、
3-ベンジルアミノヘキサン酸エチルエステル、
3-ベンジルアミノヘキサン酸 2, 2, 2-トリフルオロエチルエステル、
3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸メチルエステル、
3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸エチルエステル、
3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸n-オクチルエステル、
3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸2-クロロエチルエステル、
3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸2, 2, 2-トリクロロエチルエス
テル、
3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸2, 2, 2-トリフルオロエチルエ
ステル、
3- (2-メチルベンジル) -4-メチルペンタン酸メチルエステル、
3- (4-メチルベンジル) -4-メチルペンタン酸メチルエステル、
3- (2-メトキシベンジル) -4-メチルペンタン酸メチルエステル、

3- (4-メトキシベンジル) アミノ-4-メチルペンタン酸メチルエステル、
 3- (2-クロロベンジル) アミノ-4-メチルペンタン酸ブチルエステル、
 3- (4-クロロベンジル) アミノ-4-メチルペンタン酸メチルエステル、
 3- (4-ニトロベンジル) アミノ-4-メチルペンタン酸メチルエステル、
 3- (2-メトキシベンジル) アミノ-4-メチルペンタン酸メチルエステル、
 3- (4-メトキシベンジル) アミノ-4-メチルペンタン酸メチルエステル、
 3- (3,4-ジメトキシベンジル) アミノ-4-メチルペンタン酸メチルエス
テル、
 3- (3,4-メチレンジオキシベンジル) アミノ-4-メチルペンタン酸メチ
ルエステル、
 3-ベンジルアミノ-4-クロロ酪酸メチルエステル、
 3-ベンジルアミノ-4-クロロ酪酸エチルエステル、
 3-ベンジルアミノ-4-ヒドロキシ酪酸メチルエステル、
 3-ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸メチルエステル、
 3-ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸エチルエステル、
 3-ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸2-クロロエチルエステル、
 3-ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸2, 2, 2-トリクロロエチ
ルエステル、
 3-ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸2, 2, 2-トリフルオロエチ
ルエステル、
 3-ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸2-シアノエチルエステル、
 3- (4-メトキシベンジルアミノ)-3-フェニルプロピオン酸メチルエス
テル、
 3- (4-ヒドロキシベンジル) アミノ-3-フェニルプロピオン酸メチルエ
ステル、
 3- (3, 4-ジメトキシベンジル) アミノ-3-フェニルプロピオン酸メチ
ルエステル、
 3- (3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミノ-3-フェニルプロピオン酸
メチルエステル、

3-(1-フェニルエチル)アミノ-3-フェニルプロピオン酸メチルエステル、
3-(1-(1-ナフチル)エチル)アミノ-3-フェニルプロピオン酸メチルエステル、
3-ジフェニルメチルアミノ-3-フェニルプロピオン酸メチルエステル、
3-トリチルアミノ-3-フェニルプロピオン酸メチルエステル、
3-ベンジルアミノ-3-(2-フルオロフェニル)プロピオン酸メチルエステル、
3-ベンジルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオン酸メチルエステル、
3-ベンジルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオン酸エチルエステル、
3-ジフェニルメチルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオン酸メチルエステル、
3-ベンジルアミノ-3-(2-クロロフェニル)フェニルプロピオン酸メチルエステル、
3-ベンジルアミノ-3-(4-クロロフェニル)フェニルプロピオン酸メチルエステル、
3-ベンジルアミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸メチルエステル、
3-ベンジルアミノ-3-(2-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸エチルエステル、
3-ベンジルアミノ-3-(2-メトキシフェニル)プロピオン酸メチルエステル、
3-ベンジルアミノ-3-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸メチルエステル、
3-ベンジルアミノ-3-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸エチルエステル、

3-ジフェニルメチルアミノ-3-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸メチルエステル、

3-ベンジルアミノ-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピオン酸メチルエステル、

3-ベンジルアミノ-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピオン酸エチルエステル、

3-ジフェニルメチルアミノ-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピオン酸メチルエステル、

3-ベンジルアミノ-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)プロピオン酸メチルエステル、

3-ベンジルアミノ-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)プロピオン酸エチルエステル、

3-ジフェニルメチルアミノ-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)プロピオン酸エチルエステル、

3-ベンジルアミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸メチルエステル、

3-ベンジルアミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸エチルエステル、

3-ジフェニルメチルアミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸メチルエステル

3-ベンジルアミノ-3-(2-トリル)プロピオン酸メチルエステル、

3-ベンジルアミノ-4-フェニル酷酸メチルエステル、

3-ベンジルアミノ-4-(4-フルオロフェニル)酷酸メチルエステル、

3-ベンジルアミノ-4-(2-フルオロフェニル)酷酸メチルエステル、

3-ベンジルアミノ-4-(4-クロロフェニル)酷酸メチルエステル、

3-ベンジルアミノ-4-(4-メトキシフェニル)酷酸メチルエステル、

3-ベンジルアミノ-4-(2-メトキシフェニル)酷酸メチルエステル、

3-ベンジルアミノ-4-(3,4-ジメトキシフェニル)酷酸メチルエステル

3-ベンジルアミノ-4-(4-ヒドロキシフェニル)酷酸メチルエステル、

3-ベンジルアミノ-5-フェニルペンタン酸メチルエステル、

3-ベンジルアミノ-5-(4-フルオロフェニル)ペンタン酸メチルエステル

3-ベンジルアミノ-5-(4-クロロフェニル)ペンタン酸メチルエステル、

3-ベンジルアミノ-5-(2-フルオロフェニル)ペンタン酸メチルエステル

3-ベンジルアミノ-5-(4-メトキシフェニル)ペンタン酸メチルエステル

3-ベンジルアミノ-5-(2-メトキシフェニル)ペンタン酸メチルエステル

3-ベンジルアミノ-5-(3,4-ジメトキシフェニル)ペンタン酸メチルエステル、

3-ベンズヒドリルアミノ-5-フェニルペンタン酸メチルエステル、

3-(1-フェニルエチル)アミノ-4-クロロ酪酸メチルエステル、

3-ベンズヒドリルアミノ-4-ヒドロキシ酪酸エチルエステル、

3-ベンズヒドリルアミノペンタン酸メチルエステル、

3-(1-フェニルエチル)アミノ-4-メチルペンタン酸メチルエステル、

3-ベンズヒドリルアミノ-4-メチルペンタン酸エチルエステル、

更に好ましくは、

3-ベンジルアミノ酪酸メチルエステル、

3-ベンジルアミノ酪酸エチルエステル、

3-ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸メチルエステル

3-ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸エチルエステル

3-ベンジルアミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸メチルエステル、

3-ベンジルアミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸エチルエステル、

3-ベンジルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオン酸メチルエステル

3-ベンジルアミノ-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)プロピオン酸メチルエステル、

3-ベンジルアミノ-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)プロピオン酸

エチルエステル、

3-ベンジルアミノペンタン酸メチルエステル、

3-ベンジルアミノペンタン酸エチルエステル、

3-ベンジルアミノヘキサン酸メチルエステル、

3-ベンジルアミノヘキサン酸エチルエステル、

3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸メチルエステル、

3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸エチルエステル

である。

【0027】

本発明の加水分解で使用する加水分解酵素としては、例えば、プロテアーゼ、エステラーゼ、リバーゼ等が挙げられるが、好ましくは酵母又は細菌から単離可能な微生物のリバーゼ、更に好ましくは *Pseudomonas* を起源とするリバーゼ（例えば、Amano PS（アマノエンザイム社製）等）、*Candida antarctica* を起源とするリバーゼ（例えば、*Chirazyme L-2*（ロッシュ社製）等）、特に好ましくは *Candida antarctica* を起源とするリバーゼが使用される。なお、これらの加水分解酵素は、天然の形又は固定化酵素として市販品をそのまま使用することが出来、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。

【0028】

前記加水分解酵素の使用量は、化合物(I) 1 g に対して、好ましくは 0.1 ~ 1000 mg、更に好ましくは 1 ~ 200 mg である。

【0029】

本発明の加水分解反応は、好ましくは水溶媒中、緩衝液溶媒中、有機溶媒と水との2相系溶媒中、又は有機溶媒と緩衝液との2相系溶媒中で行われる。

【0030】

前記水としては、好ましくはイオン交換水、蒸留水等の精製された水が使用される。なお、水を溶媒として使用する場合には、生成する化合物(II)を中和するため、炭酸水素カリウムや炭酸水素ナトリウム等の弱塩基を反応系内に存在させても良い。前記弱塩基の使用量は、化合物(II) 1 mol に対して、好まし

くは0.5~1.0molである。

【0031】

前記緩衝液としては、例えば、リン酸ナトリウム水溶液、リン酸カリウム水溶液等の無機酸塩の水溶液；酢酸ナトリウム水溶液、クエン酸ナトリウム水溶液等の有機酸塩の水溶液が挙げられるが、好ましくは無機酸塩の水溶液、更に好ましくはリン酸ナトリウム水溶液が使用される。これらの水溶液は、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。

【0032】

該緩衝液の濃度は、好ましくは0.01~2mol/l、更に好ましくは0.05~0.5mol/lであり、緩衝液のpHは、好ましくは4~9、更に好ましくは6~8である。

【0033】

前記有機溶媒としては、例えば、n-ペンタン、n-ヘキサン、n-ヘプタン、n-オクタン、シクロヘキサン、シクロヘキサン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、t-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル類が挙げられるが、好ましくはn-ヘキサン、n-ヘプタン、シクロヘキサン、シクロヘキサン、トルエン、ジイソプロピルエーテル、t-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、更に好ましくはn-ヘキサン、シクロヘキサン、ジイソプロピルエーテル、t-ブチルメチルエーテルが使用される。

【0034】

本発明の加水分解反応における溶媒（水溶媒、緩衝液溶媒、有機溶媒と水との2相系溶媒、又は有機溶媒と緩衝液との2相系溶媒）の使用量は、化合物（I）1gに対して、好ましくは2~200ml、更に好ましくは5~80mlである。

【0035】

本発明の加水分解反応において、溶媒として有機溶媒と水との2相系溶媒、又は有機溶媒と緩衝液との2相系溶媒を使用する場合の有機溶媒の使用量は、水又

は緩衝液1mlに対して、好ましくは0.1~10ml、更に好ましくは0.5~5mlである。

【0036】

本発明の加水分解反応は、例えば、化合物(I)、加水分解酵素及び溶媒(水溶媒、緩衝液溶媒、有機溶媒と水との2相系溶媒、又は有機溶媒と緩衝液との2相系溶媒)を混合して、攪拌しながら反応させる等の方法によって行われる。その際の反応温度は、好ましくは0~80℃、更に好ましくは10~50℃であり、反応圧力は特に制限されない。

【0037】

本発明の加水分解反応によって得られた化合物(II)及び化合物(III)は、例えば、反応終了後、反応液を濾過して不溶物を除き、得られた濾液から有機溶媒によって抽出した後、抽出液を濃縮することで、化合物(II)及び化合物(II-I)の混合物として取得することが出来る。なお、これらは、晶析、再結晶、蒸留、カラムクロマトグラフィー等による一般的な精製方法によって前記混合物からそれぞれを単離することが出来るが、好ましくはカラムクロマトグラフィー、更に好ましくはシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって単離される。

【0038】

本発明の加水分解反応によって得られる化合物(II)の具体例としては、例えば、

光学活性(R又はS)-3-ベンジルアミノ酢酸、

光学活性(R又はS)-3-(4-クロロベンジルアミノ)酢酸、

光学活性(R又はS)-3-(4-フルオロベンジルアミノ)酢酸、

光学活性(R又はS)-3-(4-メトキシベンジルアミノ)酢酸、

光学活性(R又はS)-3-(4-ヒドロキシベンジル)アミノ酢酸、

光学活性(R又はS)-3-(4-メチルベンジル)アミノ酢酸、

光学活性(R又はS)-3-(3,4-ジメトキシベンジル)アミノ酢酸、

光学活性(R又はS)-3-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ酢酸

、
光学活性(R又はS)-3-(4-ニトロベンジル)アミノ酢酸、

光学活性 (R又はS) -3- (1-ナフチルメチル) アミノ酪酸、
 光学活性 (R又はS) -3- (1-フェニルエチル) アミノ酪酸、
 光学活性 (R又はS) -3- (1- (2-クロロフェニル) エチル) アミノ酪酸

光学活性 (R又はS) -3- (1- (1-ナフチル) エチル) アミノ酪酸、
 光学活性 (R又はS) -3-ジフェニルメチルアミノ酪酸、
 光学活性 (R又はS) -3-トリチルアミノ酪酸、
 光学活性 (R又はS) -3-ベンジルアミノペンタン酸、
 光学活性 (R又はS) -3- (4-クロロベンジルアミノ) ペンタン酸、
 光学活性 (R又はS) -3- (4-メトキシベンジル) アミノペンタン酸、
 光学活性 (R又はS) -3- (4-ニトロベンジル) アミノペンタン酸、
 光学活性 (R又はS) -3-ベンジルアミノヘキサン酸、
 光学活性 (R又はS) -3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸メチルエス
 テル、
 光学活性 (R又はS) -3- (2-メチルベンジル) -4-メチルペンタン酸、
 光学活性 (R又はS) -3- (3-メチルベンジル) -4-メチルペンタン酸、
 光学活性 (R又はS) -3- (4-メチルベンジル) -4-メチルペンタン酸、
 光学活性 (R又はS) -3- (2-メトキシベンジル) アミノ-4-メチルペン
 タン酸、
 光学活性 (R又はS) -3- (3-メトキシベンジル) アミノ-4-メチルペン
 タン酸、
 光学活性 (R又はS) -3- (4-メトキシベンジル) アミノ-4-メチルペン
 タン酸、
 光学活性 (R又はS) -3- (2-クロロベンジル) アミノ-4-メチルペンタ
 タン酸、
 光学活性 (R又はS) -3- (3-クロロベンジル) アミノ-4-メチルペンタ
 タン酸、
 光学活性 (R又はS) -3- (4-クロロベンジル) アミノ-4-メチルペンタ
 タン酸、

光学活性（R又はS）-3-（2-ブロモベンジル）アミノ-4-メチルペンタ
ン酸、

光学活性（R又はS）-3-（3-ブロモベンジル）アミノ-4-メチルペンタ
ン酸、

光学活性（R又はS）-3-（4-ブロモベンジル）アミノ-4-メチルペンタ
ン酸、

光学活性（R又はS）-3-（2-フルオロベンジル）アミノ-4-メチルペン
タン酸、

光学活性（R又はS）-3-（2-ニトロベンジル）アミノ-4-メチルペンタ
ン酸、

光学活性（R又はS）-3-（4-ニトロベンジル）アミノ-4-メチルペンタ
ン酸、

光学活性（R又はS）-3-（2-メトキシベンジル）アミノ-4-メチルペン
タン酸、

光学活性（R又はS）-3-（3,4-ジメトキシベンジル）アミノ-4-メチ
ルペンタン酸、

光学活性（R又はS）-3-（3,4-メチレンジオキシベンジル）アミノ-4
-メチルペンタン酸、

光学活性（R又はS）-3-ベンジルアミノ-4-クロロ酪酸、

光学活性（R又はS）-3-ベンジルアミノ-4-ヒドロキシ酪酸、

光学活性（R又はS）-3-ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸

光学活性（R又はS）-3-（4-メトキシベンジルアミノ）-3-フェニルプロ
ピオン酸、

光学活性（R又はS）-3-（4-ヒドロキシベンジル）アミノ-3-フェニル
プロピオン酸、

光学活性（R又はS）-3-（4-メチルベンジル）アミノ-3-フェニルプロ
ピオン酸、

光学活性（R又はS）-3-（3,4-ジメトキシベンジル）アミノ-3-フェ
ニルプロピオン酸、

光学活性 (R又はS) - 3 - (3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミノ-3-フェニルプロピオン酸、

光学活性 (R又はS) - 3 - (4-ニトロベンジル) アミノ-3-フェニルプロピオン酸、

光学活性 (R又はS) - 3 - (1-フェニルエチル) アミノ-3-フェニルプロピオン酸、

光学活性 (R又はS) - 3 - (1-(1-ナフチル)エチル) アミノ-3-フェニルプロピオン酸メ、

光学活性 (R又はS) - 3 -ジフェニルメチルアミノ-3-フェニルプロピオン酸、

光学活性 (R又はS) - 3 -トリチルアミノ-3-フェニルプロピオン酸、

光学活性 (R又はS) - 3 -ベンジルアミノ-3 - (2-フルオロフェニル) プロピオン酸、

光学活性 (R又はS) - 3 -ベンジルアミノ-3 - (4-フルオロフェニル) プロピオン酸、

光学活性 (R又はS) - 3 -ジフェニルメチルアミノ-3 - (4-フルオロフェニル) プロピオン酸、

光学活性 (R又はS) - 3 -ベンジルアミノ-3 - (2-クロロフェニル) フェニルプロピオン酸、

光学活性 (R又はS) - 3 -ベンジルアミノ-3 - (4-クロロフェニル) フェニルプロピオン酸、

光学活性 (R又はS) - 3 -ベンジルアミノ-3 - (4-ブロモフェニル) プロピオン酸、

光学活性 (R又はS) - 3 -ベンジルアミノ-3 - (4-ヨードフェニル) プロピオン酸、

光学活性 (R又はS) - 3 -ベンジルアミノ-3 - (4-ヒドロキシフェニル) プロピオン酸メチル、

光学活性 (R又はS) - 3 -ベンジルアミノ-3 - (2-ヒドロキシフェニル) プロピオン酸、

光学活性 (R又はS) - 3 - ベンジルアミノ - 3 - (2 - メトキシフェニル) プロピオン酸、

光学活性 (R又はS) - 3 - ベンジルアミノ - 3 - (4 - メトキシフェニル) プロピオン酸、

光学活性 (R又はS) - 3 - ジフェニルメチルアミノ - 3 - (4 - メトキシフェニル) プロピオン酸、

光学活性 (R又はS) - 3 - ベンジルアミノ - 3 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) プロピオン酸、

光学活性 (R又はS) - 3 - ジフェニルメチルアミノ - 3 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) プロピオン酸、

光学活性 (R又はS) - 3 - ベンジルアミノ - 3 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) プロピオン酸、

3 - ジフェニルメチルアミノ - 3 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) プロピオン酸、

光学活性 (R又はS) - 3 - ベンジルアミノ - 3 - (4 - トристリル) プロピオン酸

光学活性 (R又はS) - 3 - ジフェニルメチルアミノ - 3 - (4 - トристリル) プロピオン酸、

光学活性 (R又はS) - 3 - ベンジルアミノ - 3 - (2 - トристリル) プロピオン酸、

光学活性 (R又はS) - 3 - ベンジルアミノ - 4 - フェニル酼酸、

光学活性 (R又はS) - 3 - ベンジルアミノ - 4 - (4 - フルオロフェニル) 酼酸、

光学活性 (R又はS) - 3 - ベンジルアミノ - 4 - (2 - フルオロフェニル) 酼酸、

光学活性 (R又はS) - 3 - ベンジルアミノ - 4 - (4 - クロロフェニル) 酼酸、

光学活性 (R又はS) - 3 - ベンジルアミノ - 4 - (4 - ヨードフェニル) 酼酸、

光学活性 (R又はS) - 3-ベンジルアミノ-4-(4-メトキシフェニル) 酪酸、

光学活性 (R又はS) - 3-ベンジルアミノ-4-(2-メトキシフェニル) 酪酸、

光学活性 (R又はS) - 3-ベンジルアミノ-4-(3, 4-ジメトキシフェニル) 酪酸、

光学活性 (R又はS) - 3-ベンジルアミノ-4-(4-ヒドロキシフェニル) 酪酸、

光学活性 (R又はS) - 3-ベンジルアミノ-5-フェニルペンタン酸、

光学活性 (R又はS) - 3-ベンジルアミノ-5-(4-フルオロフェニル) ペンタン酸、

光学活性 (R又はS) - 3-ベンジルアミノ-5-(4-クロロフェニル) ペンタン酸、

光学活性 (R又はS) - 3-ベンジルアミノ-5-(2-フルオロフェニル) ペンタン酸、

光学活性 (R又はS) - 3-ベンジルアミノ-5-(4-メトキシフェニル) ペンタン酸、

光学活性 (R又はS) - 3-ベンジルアミノ-5-(2-メトキシフェニル) ペンタン酸、

光学活性 (R又はS) - 3-ベンジルアミノ-5-(3, 4-ジメトキシフェニル) ペンタン酸、

光学活性 (R又はS) - 3-(1-フェニルエチル) アミノ-5-フェニルペンタン酸、

光学活性 (R又はS) - 3-ベンズヒドリルアミノ-5-フェニルペンタン酸、

光学活性 (R又はS) - 3-(1-フェニルエチル) アミノ-4-クロロ酪酸、

光学活性 (R又はS) - 3-ベンズヒドリルアミノ-4-ヒドロキシ酪酸、

光学活性 (R又はS) - 3-(1-フェニルエチル) アミノ-4-ヒドロキシ酪酸、

光学活性 (R又はS) - 3-ベンズヒドリルアミノ-4-ヒドロキシ酪酸、

光学活性 (R又はS) - 3-ベンズヒドリルアミノペンタン酸、

光学活性 (R又はS) - 3- (1-フェニルエチル) アミノ-4-メチルペンタン酸、

光学活性 (R又はS) - 3-ベンズヒドリルアミノ-4-メチルペンタン酸、

光学活性 (R又はS) - 3- (1-ナフチルメチル) アミノ酪酸、

光学活性 (R又はS) - 3- (2-ナフチルメチル) アミノ酪酸、

光学活性 (R又はS) - 3- (2-ナフチルメチル) アミノペンタン酸、

光学活性 (R又はS) - 3- (2-ナフチルメチル) アミノ-4-メチルペンタン酸、

光学活性 (R又はS) - 3- (1- (1-ナフチル) エチル) アミノ-4-メチルペンタン酸

等が挙げられるが、好ましくは、

光学活性 (R又はS) - 3-ベンジルアミノ酪酸、

光学活性 (R又はS) - 3- (4-クロロベンジルアミノ) 酪酸、

光学活性 (R又はS) - 3- (4-フルオロベンジルアミノ) 酪酸、

光学活性 (R又はS) - 3- (4-メトキシベンジルアミノ) 酢酸、

光学活性 (R又はS) - 3- (4-ヒドロキシベンジル) アミノ酢酸、

光学活性 (R又はS) - 3- (4-メチルベンジル) アミノ酪酸、

光学活性 (R又はS) - 3- (3, 4-ジメトキシベンジル) アミノ酪酸、

光学活性 (R又はS) - 3- (3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミノ酪酸

、

光学活性 (R又はS) - 3- (4-ニトロベンジル) アミノ酪酸、

光学活性 (R又はS) - 3- (1-ナフチルメチル) アミノ酪酸、

光学活性 (R又はS) - 3- (1-フェニルエチル) アミノ酪酸、

光学活性 (R又はS) - 3- (1- (1-ナフチル) エチル) アミノ酪酸、

光学活性 (R又はS) - 3-ジフェニルメチルアミノ酪酸、

光学活性 (R又はS) - 3-ベンジルアミノペンタン酸、

光学活性 (R又はS) - 3- (4-クロロベンジルアミノ) ペンタン酸

光学活性 (R又はS) - 3- (4-メトキシベンジルアミノ) ペンタン酸、

光学活性 (R又はS) -3-(4-ニトロベンジルアミノ) ペンタン酸、
光学活性 (R又はS) -3-ベンジルアミノヘキサン酸、
光学活性 (R又はS) -3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸、
光学活性 (R又はS) -3-(2-メチルベンジル)-4-メチルペンタン酸、
光学活性 (R又はS) -3-(4-メチルベンジル)-4-メチルペンタン酸、
光学活性 (R又はS) -3-(2-メトキシベンジル)-4-メチルペンタン酸

光学活性 (R又はS) -3-(4-メトキシベンジル) アミノ-4-メチルペン
タン酸、
光学活性 (R又はS) -3-(2-クロロベンジル) アミノ-4-メチルペンタ
ン酸、
光学活性 (R又はS) -3-(4-クロロベンジル) アミノ-4-メチルペンタ
ン酸、
光学活性 (R又はS) -3-(4-ニトロベンジル) アミノ-4-メチルペンタ
ン酸、
光学活性 (R又はS) -3-(2-メトキシベンジル) アミノ-4-メチルペン
タン酸、
光学活性 (R又はS) -3-(4-メトキシベンジル) アミノ-4-メチルペン
タン酸、
光学活性 (R又はS) -3-(3,4-ジメトキシベンジル) アミノ-4-メチ
ルペンタン酸、
光学活性 (R又はS) -3-(3,4-メチレンジオキシベンジル) アミノ-4
-メチルペンタン酸、
光学活性 (R又はS) -3-ベンジルアミノ-4-クロロ酪酸、
光学活性 (R又はS) -3-ベンジルアミノ-4-ヒドロキシ酪酸、
光学活性 (R又はS) -3-ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸、
光学活性 (R又はS) -3-(4-メトキシベンジルアミノ)-3-フェニルプ
ロピオン酸、
光学活性 (R又はS) -3-(4-ヒドロキシベンジル) アミノ-3-フェニル

プロピオン酸、

光学活性 (R又はS) - 3 - (3, 4-ジメトキシベンジル) アミノ-3-フェニルプロピオン酸、

光学活性 (R又はS) - 3 - (3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミノ-3-フェニルプロピオン酸、

光学活性 (R又はS) - 3 - (1-フェニルエチル) アミノ-3-フェニルプロピオン酸、

光学活性 (R又はS) - 3 - (1 - (1-ナフチル) エチル) アミノ-3-フェニルプロピオン酸、

光学活性 (R又はS) - 3 -ジフェニルメチルアミノ-3-フェニルプロピオン酸、

光学活性 (R又はS) - 3 -トリチルアミノ-3-フェニルプロピオン酸、

光学活性 (R又はS) - 3 -ベンジルアミノ-3 - (2-フルオロフェニル) プロピオン酸、

光学活性 (R又はS) - 3 -ベンジルアミノ-3 - (4-フルオロフェニル) プロピオン酸、

光学活性 (R又はS) - 3 -ジフェニルメチルアミノ-3 - (4-フルオロフェニル) プロピオン酸、

光学活性 (R又はS) - 3 -ベンジルアミノ-3 - (2-クロロフェニル) フェニルプロピオン酸、

光学活性 (R又はS) - 3 -ベンジルアミノ-3 - (4-クロロフェニル) フェニルプロピオン酸、

光学活性 (R又はS) - 3 -ベンジルアミノ-3 - (4-ヒドロキシフェニル) プロピオン酸、

光学活性 (R又はS) - 3 -ベンジルアミノ-3 - (2-ヒドロキシフェニル) プロピオン酸、

光学活性 (R又はS) - 3 -ベンジルアミノ-3 - (2-メトキシフェニル) プロピオン酸、

光学活性 (R又はS) - 3 -ベンジルアミノ-3 - (4-メトキシフェニル) プ

ロピオン酸、

光学活性 (R又はS) - 3 - ジフェニルメチルアミノ - 3 - (4 - メトキシフェニル) プロピオン酸、

光学活性 (R又はS) - 3 - ベンジルアミノ - 3 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) プロピオン酸、

光学活性 (R又はS) - 3 - ジフェニルメチルアミノ - 3 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) プロピオン酸、

光学活性 (R又はS) - 3 - ベンジルアミノ - 3 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) プロピオン酸、

光学活性 (R又はS) - 3 - ジフェニルメチルアミノ - 3 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) プロピオン酸、

光学活性 (R又はS) - 3 - ベンジルアミノ - 3 - (4 - トристリル) プロピオン酸

光学活性 (R又はS) - 3 - ジフェニルメチルアミノ - 3 - (4 - トристリル) プロピオン酸、

光学活性 (R又はS) - 3 - ベンジルアミノ - 3 - (2 - トристリル) プロピオン酸

光学活性 (R又はS) - 3 - ベンジルアミノ - 4 - フェニル酼酸、

光学活性 (R又はS) - 3 - ベンジルアミノ - 4 - (4 - フルオロフェニル) 酼酸、

光学活性 (R又はS) - 3 - ベンジルアミノ - 4 - (2 - フルオロフェニル) 酼酸、

光学活性 (R又はS) - 3 - ベンジルアミノ - 4 - (4 - クロロフェニル) 酼酸、

光学活性 (R又はS) - 3 - ベンジルアミノ - 4 - (4 - メトキシフェニル) 酼酸、

光学活性 (R又はS) - 3 - ベンジルアミノ - 4 - (2 - メトキシフェニル) 酼酸、

光学活性 (R又はS) - 3 - ベンジルアミノ - 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) プロピオン酸、

ル) 酪酸、

光学活性 (R又はS) -3-ベンジルアミノ-4-(4-ヒドロキシフェニル) 酪酸、

光学活性 (R又はS) -3-ベンジルアミノ-5-フェニルpentan酸、

光学活性 (R又はS) -3-ベンジルアミノ-5-(4-フルオロフェニル) pentan酸、

光学活性 (R又はS) -3-ベンジルアミノ-5-(4-クロロフェニル) pentan酸、

光学活性 (R又はS) -3-ベンジルアミノ-5-(2-フルオロフェニル) pentan酸、

光学活性 (R又はS) -3-ベンジルアミノ-5-(4-メトキシフェニル) pentan酸、

光学活性 (R又はS) -3-ベンジルアミノ-5-(2-メトキシフェニル) pentan酸、

光学活性 (R又はS) -3-ベンジルアミノ-5-(3,4-ジメトキシフェニル) pentan酸、

光学活性 (R又はS) -3-ベンズヒドリルアミノ-5-フェニルpentan酸、

光学活性 (R又はS) -3-(1-フェニルエチル)アミノ-4-クロロ酪酸、

光学活性 (R又はS) -3-ベンズヒドリルアミノ-4-ヒドロキシ酪酸、

光学活性 (R又はS) -3-ベンズヒドリルアミノpentan酸、

光学活性 (R又はS) -3-(1-フェニルエチル)アミノ-4-メチルpentan酸、

光学活性 (R又はS) -3-ベンズヒドリルアミノ-4-メチルpentan酸、

更に好ましくは、

光学活性 (R又はS) -3-ベンジルアミノ酪酸、

光学活性 (R又はS) -3-ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸メ

光学活性 (R又はS) -3-ベンジルアミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸

、
光学活性 (R又はS) -3-ベンジルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロ

ロピオン酸

光学活性 (R又はS) - 3 - ベンジルアミノ - 3 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) プロピオン酸、

光学活性 (R又はS) - 3 - ベンジルアミノ - 3 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) プロピオン酸、

光学活性 (R又はS) - 3 - ベンジルアミノペンタン酸、

光学活性 (R又はS) - 3 - ベンジルアミノヘキサン酸、

光学活性 (R又はS) - 3 - ベンジルアミノ - 4 - メチルペンタン酸
である。

【0039】

本発明の加水分解反応で反応しなかった未反応の化合物 (III) (化合物 (II) とは逆の立体絶対配置を有する) の具体例としては、例えば、

光学活性 (S又はR) - 3 - ベンジルアミノ酪酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3 - ベンジルアミノ酪酸エチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3 - ベンジルアミノ酪酸n-プロピルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3 - ベンジルアミノ酪酸n-ブチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3 - ベンジルアミノ酪酸n-オクチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3 - ベンジルアミノ酪酸2-クロロエチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3 - ベンジルアミノ酪酸2, 2, 2-トリクロロエチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3 - ベンジルアミノ酪酸2, 2, 2-トリフルオロエチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3 - ベンジルアミノ酪酸2-シアノエチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3 - (4-クロロベンジルアミノ) 酪酸メチルエステル

、
光学活性 (S又はR) - 3 - (4-フルオロベンジルアミノ) 酪酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3 - (4-メトキシベンジルアミノ) 酪酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3 - (4-ヒドロキシベンジル) アミノ酢酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3 - (4-メチルベンジル) アミノ酢酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3 - (3, 4-ジメトキシベンジル) アミノ酢酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3 - (3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミノ酢酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3 - (4-ニトロベンジル) アミノ酢酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3 - (1-ナフチルメチル) アミノ酢酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3 - (1-フェニルエチル) アミノ酢酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3 - (1 - (2-クロロフェニル) エチル) アミノ酢酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3 - (1 - (1-ナフチル) エチル) アミノ酢酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3 - ジフェニルメチルアミノ酢酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3 - トリチルアミノ酢酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3 - ベンジルアミノペンタン酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3 - ベンジルアミノペンタン酸エチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3 - ベンジルアミノペンタン酸 2, 2, 2-トリフルオロエチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3 - (4-クロロベンジルアミノ) ペンタン酸メチルエステル

光学活性 (S又はR) - 3 - (4-メトキシベンジルアミノ) ペンタン酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3 - (4-ニトロベンジルアミノ) ペンタン酸エチルエ

ステル、

光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノヘキサン酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノヘキサン酸エチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノヘキサン酸 2, 2, 2-トリクロロエチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノヘキサン酸 2, 2, 2-トリフルオロエチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-4-メチルpentan酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-4-メチルpentan酸エチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-4-メチルpentan酸n-プロピルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-4-メチルpentan酸n-ブチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-4-メチルpentan酸n-ペンチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-4-メチルpentan酸n-オクチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-4-メチルpentan酸2-クロロエチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-4-メチルpentan酸 2, 2, 2-トリフルオロエチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3- (2-メチルベンジル) - 4-メチルpentan酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3- (3-メチルベンジル) - 4-メチルpentan酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3 - (4-メチルベンジル) - 4-メチルペンタン酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3 - (2-メトキシベンジル) - 4-メチルペンタン酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3 - (3-メトキシベンジル) アミノ-4-メチルペンタン酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3 - (4-メトキシベンジル) アミノ-4-メチルペンタン酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3 - (2-クロロベンジル) アミノ-4-メチルペンタン酸ブチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3 - (3-クロロベンジル) アミノ-4-メチルペンタン酸エチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3 - (4-クロロベンジル) アミノ-4-メチルペンタン酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3 - (2-ブロモベンジル) アミノ-4-メチルペンタン酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3 - (3-ブロモベンジル) アミノ-4-メチルペンタン酸チルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3 - (4-ブロモベンジル) アミノ-4-メチルペンタン酸エチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3 - (2-フルオロベンジル) アミノ-4-メチルペンタン酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3 - (2-ニトロベンジル) アミノ-4-メチルペンタン酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3 - (4-ニトロベンジル) アミノ-4-メチルペンタン酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3 - (2-メトキシベンジル) アミノ-4-メチルペンタン酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3 - (3-メトキシベンジル) アミノ-4-メチルペン

タン酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) -3-(4-メトキシベンジル)アミノ-4-メチルペ
タン酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) -3-(3,4-ジメトキシベンジル)アミノ-4-メチ
ルペタン酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) -3-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-4
-メチルペタン酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) -3-ベンジルアミノ-4-クロロ酪酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) -3-ベンジルアミノ-4-クロロ酪酸エチルエステル、

光学活性 (S又はR) -3-ベンジルアミノ-4-ヒドロキシ酪酸メチルエ
ステル、

光学活性 (S又はR) -3-ベンジルアミノ-4-ヒドロキシ酪酸エチルエ
ステル、

光学活性 (S又はR) -3-ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸メチ
ルエステル、

光学活性 (S又はR) -3-ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸エチ
ルエステル、

光学活性 (S又はR) -3-ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸n-ブ
ロピルエステル、

光学活性 (S又はR) -3-ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸n-ブ
チルエステル、

光学活性 (S又はR) -3-ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸n-オ
クチルエステル、

光学活性 (S又はR) -3-ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸2-ク
ロエチルエステル、

光学活性 (S又はR) -3-ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸2, 2
, 2-トリクロロエチルエステル、

光学活性 (S又はR) -3-ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸2, 2
, 2-トリフルオロエチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸2-シアノエチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3- (4-メトキシベンジルアミノ) - 3-フェニルプロピオン酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3- (4-ヒドロキシベンジル) アミノ-3-フェニルプロピオン酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3- (4-メチルベンジル) アミノ-3-フェニルプロピオン酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3- (3, 4-ジメトキシベンジル) アミノ-3-フェニルプロピオン酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3- (3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミノ-3-フェニルプロピオン酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3- (4-ニトロベンジル) アミノ-3-フェニルプロピオン酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3- (1-フェニルエチル) アミノ-3-フェニルプロピオン酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3- (1- (1-ナフチル) エチル) アミノ-3-フェニルプロピオン酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3-ジフェニルメチルアミノ-3-フェニルプロピオン酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3-トリチルアミノ-3-フェニルプロピオン酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-3- (2-フルオロフェニル) プロピオン酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-3- (4-フルオロフェニル) プロピオン酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-3- (4-フルオロフェニル) プロピオン酸エチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3-ジフェニルメチルアミノ-3- (4-フルオロフェ

ニル) プロピオン酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) -3-ベンジルアミノ-3-(2-クロロフェニル) フェニルプロピオン酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) -3-ベンジルアミノ-3-(4-クロロフェニル) フェニルプロピオン酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) -3-ベンジルアミノ-3-(4-プロモフェニル) プロピオン酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) -3-ベンジルアミノ-3-(4-ヨードフェニル) プロピオン酸エチルエステル、

光学活性 (S又はR) -3-ベンジルアミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル) プロピオン酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) -3-ベンジルアミノ-3-(2-ヒドロキシフェニル) プロピオン酸エチルエステル、

光学活性 (S又はR) -3-ベンジルアミノ-3-(2-メトキシフェニル) プロピオン酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) -3-ベンジルアミノ-3-(4-メトキシフェニル) プロピオン酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) -3-ジフェニルメチルアミノ-3-(4-メトキシフェニル) プロピオン酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) -3-ベンジルアミノ-3-(3, 4-ジメトキシフェニル) プロピオン酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) -3-ベンジルアミノ-3-(3, 4-ジメトキシフェニル) プロピオン酸エチルエステル、

光学活性 (S又はR) -3-ジフェニルメチルアミノ-3-(3, 4-ジメトキシフェニル) プロピオン酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) -3-ベンジルアミノ-3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) プロピオン酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) -3-ベンジルアミノ-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)プロピオン酸エチルエステル、

光学活性 (S又はR) -3-ジフェニルメチルアミノ-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)プロピオン酸エチルエステル、

光学活性 (S又はR) -3-ベンジルアミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) -3-ベンジルアミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸エチルエステル、

光学活性 (S又はR) -3-ジフェニルメチルアミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) -3-ベンジルアミノ-3-(2-トリル)プロピオン酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) -3-ベンジルアミノ-4-フェニル酷酸メチルエステル

光学活性 (S又はR) -3-ベンジルアミノ-4-フェニル酷酸エチルエステル

光学活性 (S又はR) -3-ベンジルアミノ-4-(4-フルオロフェニル)酷酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) -3-ベンジルアミノ-4-(2-フルオロフェニル)酷酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) -3-ベンジルアミノ-4-(4-クロロフェニル)酷酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) -3-ベンジルアミノ-4-(4-ヨードフェニル)酷酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) -3-ベンジルアミノ-4-(4-メトキシフェニル)酷酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) -3-ベンジルアミノ-4-(2-メトキシフェニル)酷酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) -3-ベンジルアミノ-4-(3,4-ジメトキシフェニ

ル) 酪酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-4- (4-ヒドロキシフェニル)

酪酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-5-フェニルpentan酸メチルエ
ステル、

光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-5- (4-フルオロフェニル) pentan酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-5- (4-クロロフェニル) pentan酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-5- (2-フルオロフェニル) pentan酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-5- (4-メトキシフェニル) pentan酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-5- (2-メトキシフェニル) pentan酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-5- (3, 4-ジメトキシフェニル) pentan酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3- (1-フェニルエチル) アミノ-5-フェニルpentan酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3-ベンズヒドリルアミノ-5-フェニルpentan酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3- (1-フェニルエチル) アミノ-4-クロロ酪酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3-ベンズヒドリルアミノ-4-ヒドロキシ酪酸エチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3- (1-フェニルエチル) アミノ-4-ヒドロキシ酪酸エチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3-ベンズヒドリルアミノ-4-ヒドロキシ酪酸エチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3 - (1-フェニルエチル) アミノ酪酸メチルエステル

光学活性 (S又はR) - 3 - ベンズヒドリルアミノペンタン酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3 - (1-フェニルエチル) アミノ-4-メチルペンタ
ン酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3 - ベンズヒドリルアミノ-4-メチルペンタン酸エチ
ルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3 - (1-ナフチルメチル) アミノ酪酸メチルエステル

光学活性 (S又はR) - 3 - (2-ナフチルメチル) アミノ酪酸メチルエステル

光学活性 (S又はR) - 3 - (2-ナフチルメチル) アミノペンタン酸メチルエ
ステル、

光学活性 (S又はR) - 3 - (2-ナフチルメチル) アミノ-4-メチルペンタ
ン酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3 - (1 - (1-ナフチル) エチルアミノ-4-メチル
ペンタン酸メチルエステル

等が挙げられるが、好ましくは、

光学活性 (S又はR) - 3 - ベンジルアミノ酪酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3 - ベンジルアミノ酪酸エチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3 - ベンジルアミノ酪酸n-オクチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3 - ベンジルアミノ酪酸2-クロロエチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3 - ベンジルアミノ酪酸2, 2, 2-トリクロロエチ
ルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3 - ベンジルアミノ酪酸2, 2, 2-トリフルオロエチ
ルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3 - (4-クロロベンジルアミノ) 酪酸メチルエステル

光学活性 (S又はR) - 3 - (4-フルオロベンジルアミノ) 酪酸メチルエステ

ル、

光学活性 (S又はR) - 3 - (4-メトキシベンジルアミノ) 酢酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3 - (4-ヒドロキシベンジル) アミノ酢酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3 - (4-メチルベンジル) アミノ酪酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3 - (3, 4-ジメトキシベンジル) アミノ酪酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3 - (3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミノ酪酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3 - (4-ニトロベンジル) アミノ酪酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3 - (1-ナフチルメチル) アミノ酪酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3 - (1-フェニルエチル) アミノ酪酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3 - (1-(1-ナフチル) エチル) アミノ酪酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3 - ジフェニルメチルアミノ酪酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3 - ベンジルアミノペンタン酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3 - ベンジルアミノペンタン酸エチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3 - (4-クロロベンジルアミノ) ペンタン酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3 - (4-メトキシベンジルアミノ) ペンタン酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3 - (4-ニトロベンジルアミノ) ペンタン酸エチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3 - ベンジルアミノヘキサン酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノヘキサン酸エチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノヘキサン酸2, 2, 2-トリフルオロエチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-4-メチルpentan酸メチルエス

テル、

光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-4-メチルpentan酸エチルエス

テル、

光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-4-メチルpentan酸n-オクチ

ルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-4-メチルpentan酸2-クロロ

エチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-4-メチルpentan酸2, 2, 2

-トリクロロエチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-4-メチルpentan酸2, 2, 2

-トリフルオロエチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3- (2-メチルベンジル) - 4-メチルpentan酸メ

チルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3- (4-メチルベンジル) - 4-メチルpentan酸メ

チルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3- (2-メトキシベンジル) - 4-メチルpentan酸メ

チルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3- (4-メトキシベンジル) アミノ-4-メチルpen

tan酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3- (2-クロロベンジル) アミノ-4-メチルpentan酸ブチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3- (4-クロロベンジル) アミノ-4-メチルpentan酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3- (4-ニトロベンジル) アミノ-4-メチルpentan酸メチルエステル、

光学活性 (S 又は R) - 3 - (2-メトキシベンジル) アミノ-4-メチルペニ
タン酸メチルエステル、

光学活性 (S 又は R) - 3 - (4-メトキシベンジル) アミノ-4-メチルペニ
タン酸メチルエステル、

光学活性 (S 又は R) - 3 - (3,4-ジメトキシベンジル) アミノ-4-メチ
ルペニタン酸メチルエステル、

光学活性 (S 又は R) - 3 - (3,4-メチレンジオキシベンジル) アミノ-4
-メチルペニタン酸メチルエステル、

光学活性 (S 又は R) - 3 - ベンジルアミノ-4-クロロ酪酸メチルエステル、

光学活性 (S 又は R) - 3 - ベンジルアミノ-4-クロロ酪酸エチルエステル、

光学活性 (S 又は R) - 3 - ベンジルアミノ-4-ヒドロキシ酪酸メチルエス
テル、

光学活性 (S 又は R) - 3 - ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸メチ
ルエステル、

光学活性 (S 又は R) - 3 - ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸エチ
ルエステル、

光学活性 (S 又は R) - 3 - ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸 2-ク
ロロエチルエステル、

光学活性 (S 又は R) - 3 - ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸 2, 2
, 2-トリクロロエチルエステル、

光学活性 (S 又は R) - 3 - ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸 2, 2
, 2-トリフルオロエチルエステル、

光学活性 (S 又は R) - 3 - ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸 2-シ
アノエチルエステル、

光学活性 (S 又は R) - 3 - (4-メトキシベンジルアミノ) - 3-フェニルブ
ロピオン酸メチルエステル、

光学活性 (S 又は R) - 3 - (4-ヒドロキシベンジル) アミノ-3-フェニル
プロピオン酸メチルエステル、

光学活性 (S 又は R) - 3 - (3, 4-ジメトキシベンジル) アミノ-3-フェ

ニルプロピオン酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) -3- (3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミノ-3

-フェニルプロピオン酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) -3- (1-フェニルエチル) アミノ-3-フェニルプロ
ピオン酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) -3- (1- (1-ナフチル) エチル) アミノ-3-フェ
ニルプロピオン酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) -3-ジフェニルメチルアミノ-3-フェニルプロピオン
酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) -3-トリチルアミノ-3-フェニルプロピオン酸メチル
エステル、

光学活性 (S又はR) -3-ベンジルアミノ-3- (2-フルオロフェニル) プ
ロピオン酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) -3-ベンジルアミノ-3- (4-フルオロフェニル) プ
ロピオン酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) -3-ベンジルアミノ-3- (4-フルオロフェニル) プ
ロピオン酸エチルエステル、

光学活性 (S又はR) -3-ジフェニルメチルアミノ-3- (4-フルオロフェ
ニル) プロピオン酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) -3-ベンジルアミノ-3- (2-クロロフェニル) フェ
ニルプロピオン酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) -3-ベンジルアミノ-3- (4-クロロフェニル) フェ
ニルプロピオン酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) -3-ベンジルアミノ-3- (4-ヒドロキシフェニル)
プロピオン酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) -3-ベンジルアミノ-3- (2-ヒドロキシフェニル)
プロピオン酸エチルエステル、

光学活性 (S又はR) -3-ベンジルアミノ-3- (2-メトキシフェニル) プ
ロピオン酸メチルエステル、

光学活性（S又はR）-3-ベンジルアミノ-3-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸メチルエステル、

光学活性（S又はR）-3-ベンジルアミノ-3-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸エチルエステル、

光学活性（S又はR）-3-ジフェニルメチルアミノ-3-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸メチルエステル、

光学活性（S又はR）-3-ベンジルアミノ-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピオン酸メチルエステル、

光学活性（S又はR）-3-ベンジルアミノ-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピオン酸エチルエステル、

光学活性（S又はR）-3-ジフェニルメチルアミノ-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピオン酸メチルエステル、

光学活性（S又はR）-3-ベンジルアミノ-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)プロピオン酸メチルエステル、

光学活性（S又はR）-3-ベンジルアミノ-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)プロピオン酸エチルエステル、

光学活性（S又はR）-3-ジフェニルメチルアミノ-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)プロピオン酸エチルエステル、

光学活性（S又はR）-3-ベンジルアミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸メチルエステル、

光学活性（S又はR）-3-ベンジルアミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸エチルエステル、

光学活性（S又はR）-3-ジフェニルメチルアミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸メチルエステル、

光学活性（S又はR）-3-ベンジルアミノ-3-(2-トリル)プロピオン酸メチルエステル、

光学活性（S又はR）-3-ベンジルアミノ-4-フェニル酼酸メチルエステル

光学活性（S又はR）-3-ベンジルアミノ-4-(4-フルオロフェニル)酼

酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-4- (2-フルオロフェニル) 酪酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-4- (4-クロロフェニル) 酪酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-4- (4-メトキシフェニル) 酪酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-4- (2-メトキシフェニル) 酪酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-4- (3, 4-ジメトキシフェニル) 酪酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-4- (4-ヒドロキシフェニル) 酪酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-5-フェニルペンタン酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-5- (4-フルオロフェニル) ペンタン酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-5- (4-クロロフェニル) ペンタン酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-5- (2-フルオロフェニル) ペンタン酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-5- (4-メトキシフェニル) ペンタン酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-5- (2-メトキシフェニル) ペンタン酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3-ベンジルアミノ-5- (3, 4-ジメトキシフェニル) ペンタン酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) - 3-ベンズヒドリルアミノ-5-フェニルペンタン酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) -3-(1-フェニルエチル)アミノ-4-クロロ酪酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) -3-ベンズヒドリルアミノ-4-ヒドロキシ酪酸エチルエステル、

光学活性 (S又はR) -3-ベンズヒドリルアミノペンタン酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) -3-(1-フェニルエチル)アミノ-4-メチルペンタン酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) -3-ベンズヒドリルアミノ-4-メチルペンタン酸エチルエステル、

更に好ましくは、

光学活性 (S又はR) -3-ベンジルアミノ酪酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) -3-ベンジルアミノ酪酸エチルエステル、

光学活性 (S又はR) -3-ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸メチルエステル

光学活性 (S又はR) -3-ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸エチルエステル

光学活性 (S又はR) -3-ベンジルアミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) -3-ベンジルアミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸エチルエステル、

光学活性 (S又はR) -3-ベンジルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオン酸メチルエステル

光学活性 (S又はR) -3-ベンジルアミノ-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)プロピオン酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) -3-ベンジルアミノ-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)プロピオン酸エチルエステル、

光学活性 (S又はR) -3-ベンジルアミノペンタン酸メチルエステル、

光学活性 (S又はR) -3-ベンジルアミノペンタン酸エチルエステル、

光学活性 (S又はR) -3-ベンジルアミノヘキサン酸メチルエステル、

光学活性 (S 又は R) - 3 - ベンジルアミノヘキサン酸エチルエステル、

光学活性 (S 又は R) - 3 - ベンジルアミノ - 4 - メチルペンタン酸メチルエス
テル、

光学活性 (S 又は R) - 3 - ベンジルアミノ - 4 - メチルペンタン酸エチルエス
テル

である。

【0040】

【実施例】

次に、実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらに
限定されるものではない。

【0041】

実施例1 ((R) - 3 - ベンジルアミノ - 4 - メチルペンタン酸メチルエステル
及び (S) - 3 - ベンジルアミノ - 4 - メチルペンタン酸の合成)

pH 8.0 の 0.1 mol/L リン酸ナトリウム水溶液 2 mL に、(土) - 3 - ベンジルアミノ - 4 - メチルペンタン酸メチルエステル 100 mg を加え 30 °C に保った。得られた混合物に同温度で *Candida antarctica* を起源とするリパーゼ (CAL; ロシュ製、Chirazyme L-2 (商品名)) 1 mg を加え、攪拌しながら 30 °C で反応させた。45 分間後、原料転化率が 49.9% に達した時点で、反応混合物に 2 mol/L 塩酸を加えて pH を 1 に調整した後、セライト (No. 545) で濾過し、クロロホルム 5 mL で洗浄した。得られた濾液にクロロホルム 20 mL を加え生成物及び原料を抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、濾過後、有機層を減圧下で濃縮し油状物質を得た。得られた油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Wakogel C-200 (商品名)、クロロホルム / メタノール = 98 / 2 ~ 80 / 20 (容量比)) で精製し、(R) - 3 - ベンジルアミノ - 4 - メチルペンタン酸メチルエステル 42.0 mg ((土) - 3 - ベンジルアミノ - 4 - メチルペンタン酸メチルエステル基準の単離収率 = 42.0%)、(S) - 3 - ベンジルアミノ - 4 - メチルペンタン酸 37.7 mg ((土) - 3 - ベンジルアミノ - 4 - メチルペンタン酸メチルエステル基準の単離収率 =

39.8%)を得た。

(R) -3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸メチルエステルを光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ99.0%eeであった。

(S) -3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸を光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ99.2%eeであった。

【0042】

高速液体クロマトグラフィーの分析条件：

3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸メチルエステル
カラム：キラルパックAS (0.46cmΦ×25cm、ダイセル化学工業株式
会社製)

溶媒：ヘキサン/イソプロピルアルコール (=9/1 (容量比))

流速：0.5ml/min

温度：30°C

3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸

カラム：キラルCD-Ph (0.46cmΦ×25cm、株式会社資生堂製)

溶媒：アセトニトリル/水 (=1/9 (容量比))

リン酸二水素カリウム40mM

pH 3.5

流速：0.5ml/min

温度：25°C

【0043】

(R) -3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸メチルエステルの物性値
は以下の通りであった。

¹H-NMR (δ (ppm)、CDCl₃) : 0.90 (d, 3H, J=6.8Hz)、0.92 (d, 3H, J=6.8Hz)、1.88 (dq, 1H, J=4.9, 6.8, 6.8Hz)、2.34 (dd, 1H, J=8.3, 15.1Hz)、2.45 (dd, 1H, J=4.8, 15.1Hz)、2.89 (d

dd, 1 H, $J = 4.8, 4.9, 8.3$ Hz)、3.66 (s, 3 H)、3.77 (s, 2 H)、7.20-7.34 (m, 5 H)

$^1\text{H-NMR}$ (δ (ppm), CDCl_3) : 17.5, 18.8, 21.3, 30.2, 35.5, 51.2, 51.7, 59.3, 127.2, 128.4, 139.6, 173.4, 175.9

MS (CI, i- C_4H_{10}) m/z : 236 (MH^+)

元素分析; Calcd : C, 71.45%; H, 9.00%; N, 5.95%

Found : C, 71.15%; H, 9.21%; N, 5.88%

(S)-3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸の物性値は以下の通りであつた。

$^1\text{H-NMR}$ (δ (ppm), CD_3CD) : 0.93 (d, 3 H, $J = 7.3$ Hz)、0.95 (d, 3 H, $J = 7.3$ Hz)、2.05 (dq, 1 H, $J = 4.9, 7.3, 7.3$ Hz)、2.31 (dd, 1 H, $J = 8.3, 1.6$ Hz)、2.41 (dd, 1 H, $J = 3.9, 16.6$ Hz)、2.88 (ddd, 1 H, $J = 3.9, 4.9, 8.3$ Hz)、4.04 (d, 1 H, $J = 13.7$ Hz)、4.12 (d, 1 H, $J = 13.7$ Hz)、7.30-7.45 (m, 5 H)

$^1\text{H-NMR}$ (δ (ppm), CD_3CD) : 16.9, 19.7, 28.3, 31.7, 47.8, 58.8, 128.6, 129.0, 129.3, 133.5, 176.0

MS (CI, i- C_4H_{10}) m/z : 222 (MH^+)

元素分析; Calcd : C, 70.56%; H, 8.65%; N, 6.33%

Found : C, 69.28%; H, 8.72%; N, 6.21%

【0044】

なお、光学活性3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸メチルエステルの絶対配置の決定は以下のようにして行った。即ち、実施例1と同様の操作によって得られた光学純度99.9%ee以上の光学活性3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸メチルエステル202mgをメタノール2mLに溶解し、20%パラジウム/炭素粉末22.8mgを加え、攪拌しながら室温で反応させた。1

時間後、反応混合物をセライト（No. 545）で濾過し、メタノール5mLで洗浄した。得られた濾液を減圧下で濃縮し油状物質を得た。得られた油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Wakogel C-200（商品名）、クロロホルム/メタノール=98/2~0/100（容量比））で精製し、光学活性3-アミノ-4-メチルペンタン酸100mg（光学活性3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸メチルエステル基準の単離収率=90.0%）を得た。得られた光学活性3-アミノ-4-メチルペンタン酸の比旋光度 $[\alpha]_D^{25} +27.8^\circ$ （C 0.20, MeOH）とTetrahedron., 51 (45), 12337 (1995) に記載されている (R)-3-アミノ-4-メチルペンタン酸の比旋光度の符号（文献値 $[\alpha]_D^{25} -28.2^\circ$ （C 0.48, MeOH））とを比較し絶対配置を決定した。

【0045】

実施例2 ((R)-3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸メチルエステル及び(S)-3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸の合成)

シクロヘキサン1mLと水1mLの混合溶媒に、(土)-3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸メチルエステル100mgを加え30℃に保った。得られた混合物に同温度でCandida antarcticaを起源とするリバーゼ(CAL; ロシュ製、Chirazyme L-2（商品名）) 1mgを加え、攪拌しながら30℃で反応させた。100分間後、原料転化率が50.0%に達した時点で、反応混合物に2mol/L塩酸を加えてpHを1に調整した後、セライト（No. 545）で濾過し、クロロホルム5mLで洗浄した。得られた濾液にクロロホルム20mLを加え生成物及び原料を抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、濾過後、有機層を減圧下で濃縮し油状物質を得た。得られた油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Wakogel C-200（商品名）、クロロホルム/メタノール=98/2~80/20（容量比））で精製し、(R)-3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸メチルエステル45.0mg（(土)-3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸メチルエステル基準の単離収率=45.0%）、(S)-3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸41.9mg（(土)-3-ベンジル

アミノ-4-メチルペンタン酸メチルエステル基準の単離収率=44.6%を得た。

(R)-3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸メチルエステルを光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ99.0%ee以上であった。

(S)-3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸を光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ99.9%ee以上であった。

【0046】

高速液体クロマトグラフィーの分析条件：

3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸メチルエステル

カラム：キラルパックAS (0.46cmΦ×25cm、ダイセル化学工業株式会社製)

溶媒：ヘキサン/イソプロピルアルコール (=9/1 (容量比))

流速：0.5ml/min

温度：30°C

3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸

カラム：キラルCD-Ph (0.46cmΦ×25cm、株式会社資生堂製)

溶媒：アセトニトリル/水 (=1/9 (容量比))

リン酸二水素カリウム40mM

pH3.5

流速：0.5ml/min

温度：25°C

なお、スペクトルデータは実施例1で得られたものと同一であった。

【0047】

実施例3 ((R)-3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸メチルエステル及び(S)-3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸の合成)

シクロヘキサン5mLと水5mLの混合溶媒に、(±)-3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸メチルエステル1gを加え30°Cに保った。得られた混

合物に同温度で *Candida antarctica* を起源とするリバーゼ (CAL; ロシュ製、 Chirazyme L-2 (商品名)) 1 mg を加え、 摚拌しながら 30°C で反応させた。10 時間後、 原料転化率が 50. 2% に達した時点で、 反応混合物に 2 mol/L 塩酸を加えて pH を 1 に調整した後、 セライト (No. 545) で濾過し、 クロロホルム 10 ml で洗浄した。得られた濾液にクロロホルム 20 ml を加え生成物及び原料を抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、 無水硫酸マグネシウムで乾燥して、 濾過後、 有機層を減圧下で濃縮し油状物質を得た。得られた油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Wakogel C-200 (商品名) 、 クロロホルム/メタノール = 98/2 ~ 80/20 (容量比)) で精製し、 (R)-3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸メチルエステル 4.92 mg ((土)-3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸メチルエステル基準の単離収率 = 49. 2%) 、 (S)-3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸 4.43 mg ((土)-3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸メチルエステル基準の単離収率 = 47. 1%) を得た。

(R)-3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸メチルエステルを光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ 99. 1% ee であった。

(S)-3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸を光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ 98. 4% ee であった。

【0048】

高速液体クロマトグラフィーの分析条件；

3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸メチルエステル

カラム：キラルパック AS (0.46 cmΦ × 25 cm、ダイセル化学工業株式会社製)

溶媒：ヘキサン/イソプロピルアルコール (= 9/1 (容量比))

流速：0.5 ml/min

温度：30°C

3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸

カラム：キラルCD-Ph (0.46cmΦ×25cm、株式会社資生堂製)

溶媒：アセトニトリル／水 (=1/9 (容量比))

リン酸二水素カリウム40mM

pH 3.5

流速：0.5ml/min

温度：25°C

なお、スペクトルデータは実施例1で得られたものと同一であった。

【0049】

実施例4 ((S)-3-ベンジルアミノペンタン酸メチルエステル及び(R)-3-ベンジルアミノペンタン酸の合成)

pH 8.0の0.1mol/Lリン酸ナトリウム水溶液2mLに、(±)-3-ベンジルアミノペンタン酸メチルエステル100mgを加え30°Cに保った。得られた混合物に同温度でCandida antarcticaを起源とするリバーゼ(CAL; ロシュ製、Chirazyme L-2(商品名))1mgを加え、攪拌しながら30°Cで反応させた。10分間後、原料転化率が47.5%に達した時点で、反応混合物に2mol/L塩酸を加えてpHを1に調整した後、セライト(No. 545)で濾過し、クロロホルム5mlで洗浄した。得られた濾液にクロロホルム20mlを加え生成物及び原料を抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、濾過後、有機層を減圧下で濃縮し油状物質を得た。得られた油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Wakogel C-200(商品名)、クロロホルム/メタノール=98/2~80/20(容量比))で精製し、(S)-3-ベンジルアミノペンタン酸メチルエステル45.4mg((±)-3-ベンジルアミノペンタン酸メチルエステル基準の単離収率=45.4%)、(R)-3-ベンジルアミノペンタン酸39.8mg((±)-3-ベンジルアミノペンタン酸メチルエステル基準の単離収率=42.5%)を得た。

(S)-3-ベンジルアミノペンタン酸メチルエステルを光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ87.6%eeであった。

(R) - 3-ベンジルアミノペンタン酸を光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ 96. 8% ee であった

【0050】

高速液体クロマトグラフィーの分析条件：

3-ベンジルアミノペンタン酸メチルエステル

カラム：キラルパック AS (0. 46 cmΦ × 25 cm、ダイセル化学工業株式会社製)

溶媒：ヘキサン/イソプロピルアルコール (= 9/1 (容量比))

流速：0. 5 ml/min

温度：30°C

3-ベンジルアミノペンタン酸

カラム：キラルCD-Ph (0. 46 cmΦ × 25 cm、株式会社資生堂製)

溶媒：アセトニトリル/水 (= 1/9 (容量比))

リン酸二水素カリウム 4.0 mM

pH 3.5

流速：0. 5 ml/min

温度：25°C

【0051】

(S) - 3-ベンジルアミノペンタン酸メチルエステルの物性値は以下の通りであった。

¹H-NMR (δ (ppm)、CDCl₃) : 0. 92 (t, 3H, J = 7. 3 Hz)、1. 53 (dq, 2H, J = 5. 9, 7. 3 Hz)、2. 44 (dd, 1H, J = 6. 8, 15. 1 Hz)、2. 48 (dd, 1H, J = 5. 4, 15. 1 Hz)、2. 97 (ddt, 1H, J = 5. 4, 6. 8, 5. 9 Hz)、3. 67 (s, 3H)、3. 78 (s, 2H)、7. 21-7. 34 (m, 5H)

¹³C-NMR (δ (ppm)、CDCl₃) : 9. 9, 26. 9, 38. 7, 51. 0, 51. 5, 55. 5, 126. 9, 128. 1, 128. 4, 129. 0, 140. 6, 173. 1

MS (CI, i-C₄H₁₀) m/z: 222 (MH⁺)

元素分析; Calcd: C, 70.56%; H, 8.65%; N, 6.33%

Found: C, 70.04%; H, 8.74%; N, 6.34%

【0052】

(R)-3-ベンジルアミノペンタン酸の物性値は以下の通りであった。

¹H-NMR (δ (ppm), CD₃CD) : 1.02 (dd, 3H, J = 7.3, 7.3 Hz), 1.64 (ddq, 1H, J = 7.3, 8.3, 14.7 Hz), 1.92 (ddq, 1H, J = 4.4, 7.3, 14.7 Hz), 2.36 (dd, 1H, J = 8.8, 17.1 Hz), 2.63 (dd, 1H, J = 3.9, 17.1), 3.30 (ddd, 1H, J = 3.9, 4.4, 8.3, 8.8 Hz), 4.18 (d, 1H, J = 13.2 Hz), 4.24 (d, 1H, J = 13.2), 7.40-7.51 (m, 5H)

¹³C-NMR (δ (ppm), CD₃CD) : 10.2, 25.0, 35.7, 58.7, 130.4, 130.5, 130.6, 133.6, 178.1

MS (CI, i-C₄H₁₀) m/z: 208 (MH⁺)

【0053】

実施例5 ((S)-3-ベンジルアミノペンタン酸メチルエステル及び(R)-3-ベンジルアミノペンタン酸の合成)

シクロヘキサン1mLと水1mLの混合溶媒に、(±)-3-ベンジルアミノペンタン酸メチルエステル100mgを加え30℃に保った。得られた混合物に同温度でCandida antarcticaを起源とするリバーゼ(CAL; ロシュ製、Chirazyme L-2(商品名))1mgを加え、攪拌しながら30℃で反応させた。30分間後、原料転化率が50.6%に達した時点で、反応混合物に2mol/L塩酸を加えてpHを1に調整した後、セライト(Na₅45)で濾過し、クロロホルム5mLで洗浄した。得られた濾液にクロロホルム20mLを加え生成物及び原料を抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、濾過後、有機層を減圧下で濃縮し油状物質を得た。得られた油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Wakogel C-200(商品名)、クロロホルム/メタノール=98/2~80/2

0 (容量比)) で精製し、(S) - 3 - ベンジルアミノペンタン酸メチルエステル 4.6. 2 mg ((土) - 3 - ベンジルアミノペンタン酸メチルエステル基準の単離収率 = 46. 2 %) 、 (R) - 3 - ベンジルアミノペンタン酸 4.0. 3 mg ((土) - 3 - ベンジルアミノペンタン酸メチルエステル基準の単離収率 = 43. 0 %) を得た。

(S) - 3 - ベンジルアミノペンタン酸メチルエステルを光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ 98. 1 % e e であった。

(R) - 3 - ベンジルアミノペンタン酸を光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ 95. 0 % e e であった。

【0054】

高速液体クロマトグラフィーの分析条件 :

3 - ベンジルアミノペンタン酸メチルエステル

カラム : キラルパック AS (0.46 cmΦ × 25 cm、ダイセル化学工業株式会社製)

溶媒 : ヘキサン / イソプロピルアルコール (= 9 / 1 (容量比))

流速 : 0.5 ml / min

温度 : 30°C

3 - ベンジルアミノペンタン酸

カラム : キラル CD - Ph (0.46 cmΦ × 25 cm、株式会社資生堂製)

溶媒 : アセトニトリル / 水 (= 1 / 9 (容量比))

リン酸二水素カリウム 4.0 mM

pH 3.5

流速 : 0.5 ml / min

温度 : 25°C

なお、スペクトルデータは実施例 3 で得られてものと同一であった。

【0055】

実施例 6 ((S) - 3 - ベンジルアミノ酪酸メチルエステル及び (R) - 3 - ベ

ンジルアミノ酪酸の合成)

シクロヘキサン1 mLと水1 mLの混合溶媒に、(土) - 3 - ベンジルアミノ酪酸メチルエステル100 mgを加え30°Cに保った。得られた混合物に同温度で*Candida antarctica*を起源とするリバーゼ(CAL; ロシユ製、Chirazyme L-2(商品名)) 0.1 mgを加え、攪拌しながら30°Cで反応させた。4.5時間後、原料転化率が52.6%に達した時点でき、反応混合物に2 mol/L塩酸を加えてpHを1に調整した後、クロロホルム20 mLを加え原料を抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、濾過後、有機層を減圧下で濃縮し油状物質を得た。得られた油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Wakogel C-200(商品名)、クロロホルム/メタノール=98/2~80/20(容量比))で精製し、(S) - 3 - ベンジルアミノ酪酸メチルエステル42.8 mg((土) - 3 - ベンジルアミノ酪酸メチルエステル基準の単離収率=42.8%)を得た。一方、生成物が含まれる水層を減圧下で濃縮し油状物質を得た。得られた油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Wakogel C-200(商品名)、クロロホルム/メタノール=80/20(容量比))で精製し、(R) - 3 - ベンジルアミノ酪酸40.0 mg((土) - 3 - ベンジルアミノ酪酸メチルエステル基準の単離収率=43.0%)を得た。

(S) - 3 - ベンジルアミノ酪酸メチルエステルを光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ95.2%eeであった。

(R) - 3 - ベンジルアミノ酪酸をメチルエステルに誘導し光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ85.9%eeであった。

【0056】

高速液体クロマトグラフィーの分析条件；

3 - ベンジルアミノ酪酸メチルエステル

カラム：キラルパックAS(0.46 cmΦ×25 cm、ダイセル化学工業株式会社製)

溶媒 : ヘキサン/イソプロピルアルコール (=9/1 (容量比))

流速 : 0.5 ml/min

温度 : 30°C

【0057】

(S)-3-ベンジルアミノ酪酸メチルエステルの物性値は以下の通りであった。

$^1\text{H-NMR}$ (δ (ppm), CDCl_3) : 1.42 (d, 1H, $J=6.8$ Hz), 2.75 (dd, 1H, $J=7.3, 17.1$ Hz), 2.88 (dd, 1H, $J=5.9, 17.1$ Hz), 3.65 (ddd, 1H, $J=5.9, 6.8, 7.3$ Hz), 3.73 (s, 3H), 4.21 (d, 1H, $J=14.6$ Hz), 4.27 (d, 1H, $J=14.6$ Hz), 7.41-7.53 (m, 5H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ (ppm), CDCl_3) : 20.5, 41.4, 49.7, 51.2, 51.5, 126.9, 128.1, 128.4, 140.4, 172.8

MS (CI, i- C_4H_{10}) m/z : 208 (MH^+)

元素分析; Calcd : C, 69.38%; H, 8.25%; N, 6.74%

Found : C, 68.74%; H, 8.23%; N, 6.76%

【0058】

(R)-3-ベンジルアミノ酪酸の物性値は以下の通りであった。

$^1\text{H-NMR}$ (δ (ppm), CD_3CD) : 1.37 (d, 3H, $J=6.4$ Hz), 2.37 (dd, 1H, $J=8.8, 17.1$ Hz), 2.55 (dd, 1H, $J=4.4, 17.1$ Hz), 3.47 (ddd, 1H, $J=4.4, 6.4, 8.8$ Hz), 4.16 (d, 1H, $J=13.2$ Hz), 4.25 (d, 1H, $J=13.2$ Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ (ppm), CD_3CD) : 17.1, 39.4, 53.3, 130.4, 130.5, 133.5, 177.9

MS (CI, i- C_4H_{10}) m/z : 194 (MH^+)

元素分析; Calcd : C, 68.37%; H, 7.82%; N, 7.25%

Found: C, 67.21%; H, 7.84%; N, 7.07%

【0059】

実施例7 ((R)-3-ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸メチルエステル及び(S)-3-ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸の合成)

pH 8.0の0.1 mol/Lリン酸ナトリウム水溶液10mLに、(±)-3-ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸メチルエステル1.00gを加え30℃に保った。得られた混合物に同温度でCandida antarcticaを起源とするリパーゼ(CAL; ロシュ製、Chirazyme L-2(商品名))10mgを加え、攪拌しながら30℃で反応させた。23時間後、原料転化率が49.6%に達した時点で、反応混合物に2mol/L塩酸を加えてpHを1に調整した後、セライト(No.545)で濾過し、クロロホルム10mLで洗浄した。得られた濾液にクロロホルム20mLを加え生成物及び原料を抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、濾過後、有機層を減圧下で濃縮し油状物質を得た。得られた油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Wakogel C-200(商品名)、クロロホルム/メタノール=98/2~80/20(容量比))で精製し、(R)-3-ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸メチルエステル438mg((±)-3-ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸メチルエステル基準の単離収率=43.8%)、(S)-3-ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸410mg((±)-3-ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸メチルエステル基準の単離収率=43.2%)を得た。

(R)-3-ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸メチルエステルを光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ94.2%eeであった。

(S)-3-ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸を光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ95.9%eeであった。

【0060】

高速液体クロマトグラフィーの分析条件;

3-ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸メチルエステル

カラム：キラルパック AS (0.46 cmΦ × 25 cm、ダイセル化学工業株式会社製)

溶媒：ヘキサン/イソプロピルアルコール (= 9/1 (容量比))

流速：0.5 ml/min

温度：30°C

3-ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸

カラム：キラルCD-PH (0.46 cmΦ × 25 cm、株式会社資生堂製)

溶媒：アセトニトリル/水 (= 1/9 (容量比))

リン酸二水素カリウム 4.0 mM

pH 3.5

流速：0.5 ml/min

温度：25°C

【0061】

(R)-3-ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸メチルエステルの物

性値は以下の通りであった。

¹H-NMR (δ (ppm)、CDCl₃) : 2.62 (dd, 1H, J = 5.4, 15.6 Hz)、2.72 (dd, 1H, J = 8.8, 15.6 Hz)、3.53 (d, 1H, J = 13.2 Hz)、3.62 (s, 3H)、3.65 (d, 1H, J = 13.2 Hz)、4.11 (dd, 1H, J = 5.4, 8.8 Hz)、7.21-7.35 (m, 10H)

¹³C-NMR (δ (ppm)、CDCl₃) : 42.9, 51.3, 51.6, 58.8, 126.9, 127.1, 127.5, 128.1, 128.3, 128.6, 140.3, 142.5, 172.2

MS (CI, i-C₄H₁₀) m/z : 270 (MH⁺)

【0062】

(S)-3-ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸の物性値は以下の通りであった。

¹H-NMR (δ (ppm)、CD₃OD) : 2.65 (dd, 1H, J = 4.

4. 17. 1 Hz)、2. 84 (d d, 1 H, J = 10. 3, 17. 1 Hz)、
 3. 96 (d, 1 H, J = 13. 2 Hz)、4. 02 (d, 1 H, J = 13. 2
 Hz)、4. 48 (d d, 1 H, J = 4. 4, 10. 3 Hz)、7. 36-7.
 51 (m, 10 H)

^{13}C -NMR (δ (ppm)、CD₃OD) : 40. 1、49. 8、61. 2
 、129. 1、130. 3、130. 4、130. 5、130. 7、133. 3
 、136. 4、177. 3

MS (CI、i-C₄H₁₀) m/z : 256 (MH⁺)

【0063】

実施例8 ((R)-3-ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸メチルエス
 テル及び(S)-3-ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸の合成)

シクロヘキサン1 mLと水1 mLの混合溶媒に、(土)-3-ベンジルアミノ
 -3-フェニルプロピオン酸メチルエステル100 mgを加え30°Cに保った。
 得られた混合物に同温度でCandida antarcticaを起源とする
 リバーゼ(CAL; ロシュ製、Chirazyme L-2(商品名))5 mg
 を加え、攪拌しながら30°Cで反応させた。31時間後、原料転化率が48. 9
 %に達した時点で、反応混合物に2 mol/L塩酸を加えてpHを1に調整した
 後、セライト(No. 545)で濾過し、クロロホルム5 mLで洗浄した。得ら
 れた濾液にクロロホルム20 mLを加え生成物及び原料を抽出した。有機層を飽
 和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、濾過後、有機層を減圧下
 で濃縮し油状物質を得た。得られた油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフ
 ィー(Wakogel C-200(商品名)、クロロホルム/メタノール=9
 8/2~80/20(容量比))で精製し、(R)-3-ベンジルアミノ-3-
 フェニルプロピオン酸メチルエステル41. 6 mg((土)-3-ベンジルアミ
 ノ-3-フェニルプロピオン酸メチルエステル基準の単離収率=41. 6%)、
 (S)-3-ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸40. 2 mg((土)
 -3-ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸メチルエステル基準の単離収
 率=42. 4%)を得た。

(R)-3-ベンジルアミノ-3-フェニルプロピオン酸メチルエステルを光

光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ 93.5% ee であった。

(S) - 3 - ベンジルアミノ - 3 - フェニルプロピオン酸を光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ 97.9% ee であった。

【0064】

高速液体クロマトグラフィーの分析条件 :

3 - ベンジルアミノ - 3 - フェニルプロピオン酸メチルエステル

カラム : キラルパック A.S (0.46 cmΦ × 25 cm、ダイセル化学工業株式会社製)

溶媒 : ヘキサン / イソプロピルアルコール (= 9 / 1 (容量比))

流速 : 0.5 ml / min

温度 : 30°C

3 - ベンジルアミノ - 3 - フェニルプロピオン酸

カラム : キラル CD - Ph (0.46 cmΦ × 25 cm、株式会社資生堂製)

溶媒 : アセトニトリル / 水 (= 1 / 9 (容量比))

リン酸二水素カリウム 4.0 mM

pH 3.5

流速 : 0.5 ml / min

温度 : 25°C

なお、スペクトルデータは実施例 7 で得られたものと同一であった。

【0065】

実施例 9 ((R) - 3 - ベンジルアミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) プロピオン酸メチルエステル及び (S) - 3 - ベンジルアミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) プロピオン酸の合成)

pH 8.0 の 0.1 mol / L リン酸ナトリウム水溶液 2 mL に、(±) - 3 - ベンジルアミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) プロピオン酸メチルエステル 100 mg を加え 30°C に保った。得られた混合物に同温度で *Candida antarctica* を起源とするリバーゼ (CAL; ロシュ製、Chiraz

yme L-2 (商品名) 5 mg を加え、攪拌しながら 30°C で反応させた。

4. 5 時間後、原料転化率が 50.4% に達した時点で、反応混合物に 2 mol/L 塩酸を加えて pH を 1 に調整した後、セライト (No. 545) で濾過し、クロロホルム 5 ml で洗浄した。得られた濾液にクロロホルム 20 ml を加え生成物及び原料を抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、濾過後、有機層を減圧下で濃縮し油状物質を得た。得られた油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Wakogel C-200 (商品名)、クロロホルム/メタノール = 98/2 ~ 80/20 (容量比)) で精製し、(R)-3-ベンジルアミノ-3-(4-フルオロフェニル) プロピオン酸メチルエステル 40.2 mg ((土) -3-ベンジルアミノ-3-(4-フルオロフェニル) プロピオン酸メチルエステル基準の単離収率 = 40.2%)、(S)-3-ベンジルアミノ-3-(4-フルオロフェニル) プロピオン酸 39.9 mg ((土) -3-ベンジルアミノ-3-(4-フルオロフェニル) プロピオン酸メチルエステル基準の単離収率 = 42.0%) を得た。

(R)-3-ベンジルアミノ-3-(4-フルオロフェニル) プロピオン酸メチルエステルを光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ 91.8% ee であった。

(S)-3-ベンジルアミノ-3-(4-フルオロフェニル) プロピオン酸を光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ 90.3% ee であった。

【0066】

高速液体クロマトグラフィーの分析条件；

3-ベンジルアミノ-3-(4-フルオロフェニル) プロピオン酸メチルエステル

カラム：キラルパック AS (0.46 cmΦ × 25 cm、ダイセル化学工業株式会社製)

溶媒 : ヘキサン/イソプロピルアルコール (= 9/1 (容量比))

流速 : 0.5 ml/min

温度 : 30°C

3-ベンジルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオン酸

カラム: キラルCD-Ph (0.46 cmΦ×25 cm、株式会社資生堂製)

溶媒: アセトニトリル/水 (=1/9 (容量比))

リン酸二水素カリウム40 mM

pH 3.5

流速: 0.5 ml/min

温度: 25°C

【0067】

(R)-3-ベンジルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオン酸メチルエステルの物性値は以下の通りであった。

$^1\text{H-NMR}$ (δ (ppm)、CDCl₃): 2.59 (dd, 1H, J=5.4, 15.6 Hz)、2.70 (dd, 1H, J=8.8, 15.6 Hz)、3.52 (d, 1H, J=13.2 Hz)、3.63 (s, 3H)、3.65 (d, 1H, J=13.2 Hz)、4.10 (dd, 1H, J=5.4, 8.8 Hz)、7.0-7.1 (m, 4H)、7.2-7.3 (m, 5H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ (ppm)、CDCl₃): 42.9, 51.3, 51.6, 58.1, 60.4, 115.3, 115.5, 127.0, 128.1, 128.2, 128.3, 128.4, 128.6, 128.7, 138.2, 140.1, 160.9, 163.4, 172.0

MS (CI, i-C₄H₁₀) m/z: 288 (MH⁺)

元素分析: Calcd: C, 71.06%; H, 6.31%; N, 4.87%

Found: C, 70.69%; H, 6.42%; N, 4.86%

【0068】

(S)-3-ベンジルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオン酸の物性値は以下の通りであった。

$^1\text{H-NMR}$ (δ (ppm)、CD₃OD): 2.65 (dd, 1H, J=4.4, 17.1 Hz)、2.82 (dd, 1H, J=10.3, 17.1 Hz)、3.95 (d, 1H, J=13.2 Hz)、4.02 (d, 1H, J=13.2 Hz)、4.50 (dd, 1H, J=4.4, 10.3 Hz)、7.19-7.

2.5 (m, 2H)、7.36-7.45 (m, 4H)、7.49-7.52 (m, 2H)

¹³C-NMR (δ (ppm), CD₃OD) : 40.2, 60.5, 117.2, 117.4, 130.3, 130.4, 130.5, 131.3, 131.4, 132.8, 133.6, 163.5, 165.9, 177.2

MS (CI, i-C₄H₁₀) m/z : 274 (MH⁺)

元素分析; Calcd: C, 70.31%; H, 5.90%; N, 5.12%

Found: C, 69.44%; H, 6.08%; N, 5.04%

【0069】

実施例10 ((R)-3-ベンジルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオン酸メチルエステル及び(S)-3-ベンジルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオン酸の合成)

シクロヘキサン1mLと水1mLの混合溶媒に、(土)-3-ベンジルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオン酸メチルエステル100mgを加え30℃に保った。得られた混合物に同温度でCandida antarcticaを起源とするリバーゼ(CAL; ロシュ製、Chirazyme L-2(商品名))5mgを加え、攪拌しながら30℃で反応させた。58時間後、原料転化率が48.0%に達した時点で、反応混合物に2mol/L塩酸を加えてpHを1に調整した後、セライト(No. 545)で濾過し、クロロホルム5mlで洗浄した。得られた濾液にクロロホルム20mlを加え生成物及び原料を抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、濾過後、有機層を減圧下で濃縮し油状物質を得た。得られた油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Wakogel C-200(商品名)、クロロホルム/メタノール=98/2~80/20(容量比))で精製し、(R)-3-ベンジルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオン酸メチルエステル41.0mg((土)-3-ベンジルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオン酸メチルエステル基準の単離収率=41.0%)、(S)-3-ベンジルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオン酸36.6mg((土)-3-ベンジルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオン酸メチルエステル基準

の単離収率 = 38.5%を得た。

(R) - 3-ベンジルアミノ - 3 - (4-フルオロフェニル) プロピオン酸メチルエステルを光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ 86.5%ee であった。

(S) - 3-ベンジルアミノ - 3 - (4-フルオロフェニル) プロピオン酸を光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ 93.8%ee であった。

【0070】

高速液体クロマトグラフィーの分析条件 :

3-ベンジルアミノ - 3 - (4-フルオロフェニル) プロピオン酸メチルエステル

カラム : キラルパック AS (0.46 cmΦ × 25 cm、ダイセル化学工業株式会社製)

溶媒 : ヘキサン / イソプロピルアルコール (= 9 / 1 (容量比))

流速 : 0.5 ml / min

温度 : 30°C

3-ベンジルアミノ - 3 - (4-フルオロフェニル) プロピオン酸

カラム : キラルCD-Ph (0.46 cmΦ × 25 cm、株式会社資生堂製)

溶媒 : アセトニトリル / 水 (= 1 / 9 (容量比))

リン酸二水素カリウム 40 mM

pH 3.5

流速 : 0.5 ml / min

温度 : 25°C

なお、スペクトルデータは実施例9で得られたものと同一であった。

【0071】

実施例11 (光学活性 3 - (3-ベンジルアミノ) - 3 - (3, 4-メチレンジオキシフェニル) プロピオン酸の合成)

水 4 mL に、(土) - 3-ベンジルアミノ - 3 - (3, 4-メチレンジオキシフェニル) プロピオン酸メチルエステル 400 mg (1.28 mmol) 、炭酸

水素ナトリウム 107 mg (1. 28 mmol) を加え 30°C に保った。得られた混合物に同温度で *Candida antarctica* を起源とするリバーゼ (CAL; ロシュ製、Chirazyme L-2 (商品名)) 2 mg を加え、攪拌しながら 30°C で反応させた。20 時間後、原料転化率が 46. 2% に達した時点で、反応混合物に酢酸エチル 8 ml、炭酸水素ナトリウム 112 mg を加え水層を抽出した。得られた水層を 2 mol/L 塩酸水溶液で系内 pH を 2.0 に調整し酢酸エチル 8 ml、塩化ナトリウム 500 mg を加え有機層を抽出した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、濃縮して白色結晶の (R) 又は (S)-3-ベンジルアミノ-3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) プロピオン酸 135 mg ((土)-3-ベンジルアミノ-3-(4-フルオロフェニル) プロピオン酸メチルエステル基準の単離収率 = 35. 3%) を得た。

3-(R) 又は (S)-ベンジルアミノ-3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) プロピオン酸を光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ 97. 7% ee であった。

【0072】

高速液体クロマトグラフィーの分析条件:

3-(R) 又は (S)-ベンジルアミノ-3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) プロピオン酸

カラム: キラル CD-Ph (0. 46 cmΦ × 25 cm、株式会社資生堂製)

溶媒: アセトニトリル/水 (=1/9 (容量比))

リン酸二水素カリウム 40 mM

pH 3. 5

流速: 0. 5 ml/min

温度: 25°C

【0073】

3-(R) 又は (S)-ベンジルアミノ-3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) プロピオン酸の物性値は以下の通りであった。

¹H-NMR (δ (ppm)、CD₃OD): 2. 61 (dd, 1H, J = 4. 4, 17. 1 Hz)、2. 80 (dd, 1H, J = 10. 3, 17. 1 Hz)、

3. 95 (d, 1 H, J = 13. 2 Hz)、3. 99 (d, 1 H, J = 13. 2 Hz)、4. 38 (dd, 1 H, J = 4. 4, 10. 3 Hz)、4. 91 (br s, 1 H)、6. 00 (d, 1 H, J = 1. 5 Hz)、7. 37-7. 42 (m, 3 H)、7. 37-7. 42 (m, 5 H)

¹³C-NMR (δ (ppm)、CD₃OD) : 40. 4、61. 1、103. 0、108. 8、109. 8、123. 5、130. 1、130. 3、130. 5、133. 7、150. 1、177. 5

MS (CI、i-C₄H₁₀) m/z : 300 (MH⁺)

【0074】

実施例12 (光学活性3-(3-ベンジルアミノ)-3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)プロピオン酸の合成)

水37mLに、(±)-3-ベンジルアミノ-3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)プロピオン酸メチルエステル7. 49g (23. 9mmol)、炭酸水素ナトリウム1. 00g (12. 0mmol)を加え30°Cに保った。得られた混合物に同温度でCandida antarcticaを起源とするリバーゼ(CAL; ロシュ製、Chirazyme L-2(商品名))37. 5mgを加え、攪拌しながら30°Cで反応させた。24時間後、原料転化率が29. 1%に達した時点で、反応混合物にトルエン40mLを加えて15分室温で攪拌した後、濾過して乾燥させ白色結晶の3-(R)又は(S)-ベンジルアミノ-3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)プロピオン酸1. 52g ((±)-3-ベンジルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオン酸メチルエステル基準の単離収率=21. 2%)を得た。

3-(R)又は(S)-ベンジルアミノ-3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)プロピオン酸を光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ99. 3%eeであった。

なお、スペクトルデータは実施例1で得られたものと同一であった。

【0075】

実施例13 (光学活性3-(3-ベンジルアミノ)-3-(p-トリル)プロピオン酸の合成)

水372mLに、(±)-3-ベンジルアミノ-3-(p-トリル)プロピオニ酸メチルエステル37.20g(0.13mol)、炭酸水素ナトリウム11.03g(0.13mol)を加え30℃に保った。得られた混合物に同温度でCandida antarcticaを起源とするリバーゼ(CAL;ロシュ製、Chirazyme L-2(商品名))186mgを加え、攪拌しながら30℃で反応させた。8.5時間後、原料転化率が39.4%に達した時点で、反応混合物を濾過し固体状生成物を得た。得られた生成物にトルエン200mLを加えて室温で2時間攪拌した後に濾過、乾燥して白色結晶の3-(R)又は(S)-3-ベンジルアミノ-3-(p-トリル)プロピオニ酸11.11g((±)-3-ベンジルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニ酸メチルエ斯特ル基準の単離収率=31.4%)を得た。

3-(R)又は(S)-3-ベンジルアミノ-3-(p-トリル)プロピオニ酸(を光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ99.3%eeであった。

【0076】

高速液体クロマトグラフィーの分析条件;

3-(R)又は(S)-3-ベンジルアミノ-3-(p-トリル)プロピオニ酸

カラム:キラルCD-Ph(0.46cmΦ×25cm、株式会社資生堂製)

溶媒:アセトニトリル/水(=1/9(容量比))

リン酸二水素カリウム40mM

pH3.5

流速:0.5mL/min

温度:25℃

【0077】

3-(R)又は(S)-3-ベンジルアミノ-3-(p-トリル)プロピオニ酸の物性値は以下の通りであった。

¹H-NMR(δ(ppm)、CD₃OD): 2.38(s, 3H)、2.62(dd, 1H, J=4.4, 16.6Hz)、2.83(dd, 1H, J=10.3, 16.6Hz)、3.94(d, 1H, J=13.2Hz)、3.99(

d, 1 H, J = 13. 2 Hz)、4. 43 (dd, 1 H, J = 4. 4, 10. 3 Hz)、4. 93 (br s, 1 H)、7. 28-7. 43 (m, 9 H)
¹³C-NMR (δ (ppm)、CD₃OD) : 21. 2、40. 2、61. 0
 、129. 1、130. 3、130. 4、130. 5、131. 1、133. 3
 、133. 4、140. 9、177. 5

MS (CI、i-C₄H₁₀) m/z : 270 (MH⁺)

元素分析; Calcd : C, 75. 80%; H, 7. 12%; N, 5. 20%
 Found : C, 75. 32%; H, 7. 27%; N, 5. 27%

【0078】

参考例1 (3-ベンジルアミノ-4-メチル-2-ペントン酸メチルエステルの合成)

3-オキソ-4-メチル-ペントン酸メチルエステル 20. 00 g (0. 14 mol) をメタノール 140 ml に溶解し室温でベンジルアミン 17. 83 g (0. 17 mol)、リンモリブデン酸 4 g を加え加熱還流下、4. 5 時間攪拌して反応させた。反応終了後、反応混合物にトルエン 300 ml、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 100 ml を加え有機層を抽出した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧下で濃縮し油状物質を得た。得られた油状物質を減圧蒸留して目的物の 3-ベンジルアミノ-4-メチル-2-ペントン酸メチルエステル 26. 36 g (3-オキソ-4-メチル-ペントン酸メチルエステル 基準の収率 = 81%) を得た。

【0079】

3-ベンジルアミノ-4-メチル-2-ペントン酸メチルエステルの物性値は以下の通りであった。

沸点: 130-133°C / 188. 6 Pa

(major isomer)

¹H-NMR (δ (ppm)、CDCl₃) : 1. 11 (d, 6 H, J = 6. 8 Hz)、3. 21 (q, 1 H, J = 6. 8 Hz)、3. 64 (s, 3 H)、4. 46 (d, 2 H, J = 6. 3 Hz)、4. 60 (s, 1 H)、7. 24-7. 36 (m, 5 H)、9. 06 (br s, 1 H)

(minor isomer)

¹H-NMR (δ (ppm), CDCl₃) : 1. 16 (d, 3H, J = 3. 4 Hz), 1. 19 (d, 3H, J = 6. 8 Hz), 2. 35 (qq, 3H, J = 6. 8 Hz, 3. 4 Hz), 3. 65 (s, 3H), 4. 46 (d, 2H, J = 6. 3 Hz), 4. 83 (d, 1H, J = 1. 5 Hz), 7. 24 - 7. 43 (m, 5H)

MS (EI) m/z : 233 (M⁺)MS (CI, i-C₄H₁₀) m/z : 234 (MH⁺)

【0080】

参考例2 (3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸メチルエステルの合成)

3-ベンジルアミノ-4-メチル-2-ペンテン酸メチルエステル 26. 00 g (0. 11 mol) を酢酸 110 ml に溶解し室温でテトラヒドロホウ酸ナトリウム 5. 33 g (0. 14 mmol) を加え、同温度で 45 分時間攪拌して反応させた。反応終了後、得られた反応混合物を減圧下で濃縮し酢酸エチル 300 ml、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 100 ml を加え、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液で水層 pH を 7. 2 に調整し有機層を抽出した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥して、濾過後、有機層を減圧下で濃縮し油状物質を得た。得られた油状物質を減圧蒸留し目的物の 3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸メチルエステル 21. 54 g (3-ベンジルアミノ-4-メチル-2-ペンテン酸メチルエステル基準の単離収率 = 82%) を得た。

【0081】

3-ベンジルアミノ-4-メチルペンタン酸メチルエステルの物性値は以下の通りであった。

沸点: 113 - 115°C / 226. 6 Pa

¹H-NMR (δ (ppm), CDCl₃) : 0. 90 (d, 3H, J = 6. 8 Hz), 0. 92 (d, 3H, J = 6. 8 Hz), 1. 88 (dq, 1H, J = 4. 9, 6. 8, 6. 8 Hz), 2. 34 (dd, 1H, J = 8. 3, 15. 1 Hz), 2. 45 (dd, 1H, J = 4. 8, 15. 1 Hz), 2. 89 (dd, 1H, J = 4. 8, 4. 9, 8. 3 Hz), 3. 66 (s, 3H), 3.

77 (s, 2H)、7.20-7.34 (m, 5H)

^{13}C -NMR (δ (ppm), CDCl_3) : 17.5, 18.8, 21.3
、30.2, 35.5, 51.2, 51.7, 59.3, 127.2, 128.4, 139.6, 173.4, 175.9

MS (CI, $i-\text{C}_4\text{H}_{10}$) m/z : 236 (MH^+)

元素分析; Calcd : C, 71.45%; H, 9.00%; N, 5.95%

Found : C, 71.15%; H, 9.21%; N, 5.88%

【0082】

【発明の効果】

本発明により、簡便な方法によって、N-置換- β -アミノ酸アルキルエステル（ラセミ体混合物）から、高収率及び高選択的に、同時に光学活性((R)又は(S))-N-置換- β -アミノ酸と光学活性((S)又は(R))-N-置換- β -アミノ酸アルキルエステルを得る、工業的に好適な光学活性 β -アミノ酸及び光学活性 β -アミノ酸エステルの製造方法を提供することが出来る。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 本発明は、簡便な方法によって、N-置換- β -アミノ酸アルキルエステル（ラセミ体混合物）から、高収率及び高選択的に、同時に光学活性（(R)又は(S)）-N-置換- β -アミノ酸と光学活性（(S)又は(R)）-N-置換- β -アミノ酸アルキルエステルを得る、工業的に好適な光学活性 β -アミノ酸及び光学活性 β -アミノ酸エステルの製造方法を提供することを課題とする。

【解決手段】 本発明の課題は、加水分解酵素の存在下、N-置換- β -アミノ酸アルキルエステル（ラセミ体混合物）の片方のエナンチオマーのみを選択的に加水分解反応させて、光学活性（(R)又は(S)）-N-置換- β -アミノ酸を生成させるとともに、未反応の光学活性（(S)又は(R)）-N-置換- β -アミノ酸アルキルエステルを得ることを特徴とする、光学活性 β -アミノ酸及び光学活性 β -アミノ酸エステルの製造方法によって解決される。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願2002-105021
受付番号	50200503458
書類名	特許願
担当官	第六担当上席 0095
作成日	平成14年 4月 9日

〈認定情報・付加情報〉

【提出日】 平成14年 4月 8日

次頁無

出願人履歴情報

識別番号

[000000206]

1. 変更年月日

2001年 1月 4日

[変更理由]

住所変更

住 所

山口県宇部市大字小串1978番地の96

氏 名

宇部興産株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.